

PROPIEDADES CURATIVAS DE LAS HOJAS DE GUANÁBANA (*Annona muricata*) Y SU IMPACTO POTENCIAL FÁRMACO-INDUSTRIAL

HEALING PROPERTIES OF SOURSOP (*Annona muricata*) LEAVES AND THEIR POTENTIAL PHARMA-INDUSTRIAL IMPACT

Grecia Ortiz-Septién y Sarahí Campos-Ortiz

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Biológicas

Licenciatura en Biotecnología

gre_ortiz@hotmail.com

scampos_ortiz@hotmail.com

Resumen

El avance tecnológico a nivel medicinal ha progresado a lo largo de los años, pero las diversas enfermedades existentes han evolucionado al mismo tiempo, por lo cual no hay un equilibrio científico entre ambos. Debido a esto, se deben implementar alternativas medicinales menos agresivas para el organismo. La guanábana, *Annona muricata*, es originaria de las partes tropicales y subtropicales del mundo, está disponible para una gran parte de la población y aporta diversos beneficios para el organismo debido a sus compuestos prometedores que tienen propiedades anticancerígenas, antidiabéticas, antimicrobianas, entre otras. Específicamente, los compuestos activos de las hojas de guanábana se han estudiado ampliamente durante muchos años debido a que sus extractos son opciones potenciales para la prevención y el tratamiento de diversas enfermedades.

Palabras clave: *Annona muricata*, guanábana, diabetes, cáncer, antioxidante, usos medicinales

Abstract

Technological advancements in the medicinal area have been progressing over the years, but various existing diseases have evolved at the same time, so there is no scientific equilibrium between them. As a consequence, less aggressive medicinal alternatives must be implemented for the body to recover from disease. Soursop, *Annona muricata*, is a kind of plant native to the tropical and subtropical areas of the world, is available to a great number of people and provides several benefits for the body due to its promising compounds that have anticancer, antidiabetic, antimicrobial and other helpful properties. Specifically, the active compounds of soursop leaves have been studied extensively for many years because their extracts are potential options for the prevention and treatment of different diseases.

Keywords: *Annona muricata*, soursop, diabetes, cancer, antioxidant, medicinal uses

Introducción

La planta *Annona muricata* L. (*A. muricata*), conocida comúnmente como guanábana, pertenece a la familia *Annonaceae* que consta de 29 géneros y 390 especies con distribución tropical y subtropical en todo el mundo. Se ha estudiado debido a su potencial terapéutico y es considerada una de las mejores fuentes de compuestos con diversas propiedades medicinales puesto que contiene una gran cantidad de metabolitos secundarios que se sintetizan y actúan acumulados en diferentes partes de la planta, principalmente en las hojas (Bernardi *et al.*, 2017).

Las enfermedades crónico degenerativas (cardiovasculares, diabetes, trastornos gastrointestinales, infecciones parasitarias y cáncer) han alcanzado proporciones epidémicas por lo cual se consideran un grave problema de salud, así que los tratamientos para estas enfermedades son de importancia clínica (OMS, 2003) y, como resultado de ello, las hojas, frutos, raíces, cortezas de árboles y semillas de *Annona muricata* se han convertido en una gran cantidad de temas de investigación como material terapéutico.

Los principales compuestos activos de *Annona muricata* son acetogenina, flavonoides, compuestos fenólicos, alcaloides y taninos, y se cree que tienen un efecto

benéfico para el organismo (Damayanti, Utomo y Kusuma, 2017).

Los compuestos activos de las hojas de guanábana tienen un gran potencial de impacto fármaco-industrial ya que con el aumento, la aparición y la propagación de la resistencia microbiana en los últimos años ha sido necesario desarrollar nuevos fármacos. Con base en esto, ciertos estudios han demostrado que los productos naturales parecen ser una alternativa viable y accesible para la producción de dichos fármacos (Damayanti *et al.*, 2017).

En este artículo, se abordarán temas relacionados con las propiedades curativas de las hojas de guanábana para distintas enfermedades, así como el impacto potencial en la industria farmacéutica. El objetivo de esta investigación es reconocer la problemática que se suscita en México con respecto a la diabetes como la principal causa de muerte en el país, donde más del 15% de adultos padecen esta enfermedad (OCDE, 2017).

Características generales de la guanábana

El árbol de *Annona muricata* mide de 5 a 10 m de alto y de 15 a 83 cm de diámetro con pocas ramas en su tronco (Figura 1). Está distribuido en las regiones tropicales del

centro y sur de América, África occidental y oriental y sureste de Asia a una altitud menor a 1200 m sobre el nivel del mar con temperaturas de 25 °C, humedad relativa de

60 a 80%, lluvia anual mayor a 1500 mm (Wamunyokoli, Gavamukulya y El-Shemy, 2017).



Figura 1. A. Árbol de guanábana. B. Hojas de guanábana. C. Flores de guanábana. D. Fruto de guanábana. Imágenes obtenidas de Moghadamtousi *et al.*, 2015. Vista más reciente 2 de mayo de 2018.

Efectos farmacológicos de las hojas de guanábana

Se ha demostrado que las hojas de *Annona muricata* tienen efectos antiinflamatorios, antidiabéticos, antiulcerosos y anticancerígenos sobre diferentes tipos de tumores.

Las especies reactivas carcinógenas inductoras de tumores interfieren con la función de células normales por modificaciones en la bicapa lipídica de la membrana, las interrupciones de proteínas quinasas y la desregulación de los factores de transcripción.

Los antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos actúan para la protección contra los efectos de deterioro. El estrés oxidativo provocado por el desequilibrio de ambos compuestos conduce a enfermedades peligrosas tales como el cáncer.

Las hojas de *Annona muricata* desempeñan un papel importante como antioxidante para la reducción del nivel de lactoperoxidasa (LPO), que es un potencial mutagénico causante de un proceso de regulación como la apoptosis (Rohaizad *et al.*, 2017).

Se han obtenido estudios científicos por medio de experimentos *in vitro* e *in vivo*

que determinan el mecanismo de acción del extracto de acetato de etilo de las hojas de guanábana contra células de cáncer de piel y cáncer de pulmón, dando como resultado que efectivamente el extracto de hoja puede inducir la apoptosis en las células a través de la vía mediada por las mitocondrias. Este efecto antiproliferativo está asociado con la interrupción del ciclo celular en la fase G1.

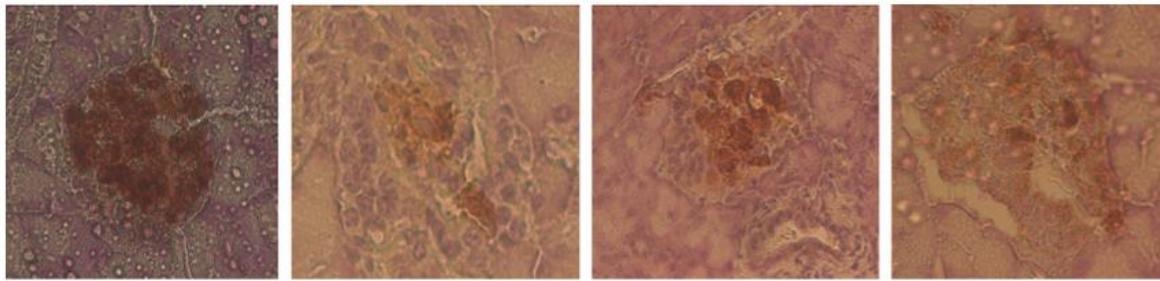
Sin embargo, los estudios de *Annona muricata* contra el cáncer no se limitan solo a investigaciones *in vitro* e *in vivo*. Un estudio de caso de una mujer de 66 años con cáncer de mama metastásico informó que el consumo del agua donde se hirvieron las hojas de guanábana dio como resultado la estabilización de la enfermedad (Fadaeinasab *et al.*, 2015).

Efectos antidiabéticos de las hojas de guanábana

La enfermedad crónica degenerativa de la *diabetes mellitus* Tipo II afecta a muchas personas en todo el mundo, así que sería de gran beneficio contar con una terapia natural auxiliar efectiva para disminuir los efectos negativos de esta enfermedad y, sobre todo, aumentar la calidad de vida de los pacientes diabéticos (Fadaeinasab *et al.*, 2015).

Estudios recientes han demostrado que la administración diaria de extracto

acuoso de *Annona muricata* produce una disminución significativa de los niveles sanguíneos de glucosa, triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL e índice aterogénico y una reducción considerable del peso corporal. Esto se comprobó experimentalmente por medio de ratas no ayunadas como modelos, las cuales recibieron una inyección intravenosa de estreptozotocina que indujo un aumento significativo en los niveles de glucosa en sangre a lo largo del periodo experimental. Después se sometieron a una administración diaria de extracto acuoso de *Annona muricata* con una dosis de 100-200 mg/kg, obteniendo resultados satisfactorios. En la Figura 2 se muestra que la tinción para las células β en el grupo de control diabético fue menos intensa que en la de las ratas normales de control. Sin embargo, los animales tratados con extracto de hojas de guanábana con dosis de 100-200 mg/kg han mostrado una intensa tinción en comparación con la rata diabética de control, comprobando que el extracto de hojas de *Annona muricata* puede aumentar la proliferación o la renovación de células β de los islotes después de la destrucción por estreptozotocina (Florence, *et al.*, 2015).



CONTROL NORMAL

CONTROL DIABETES

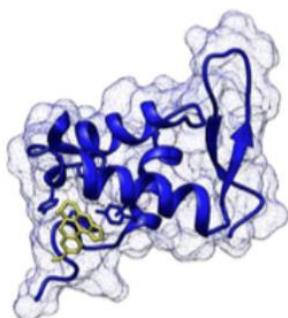
EXTRACTO 100 mg/kg

EXTRACTO 200 mg/kg

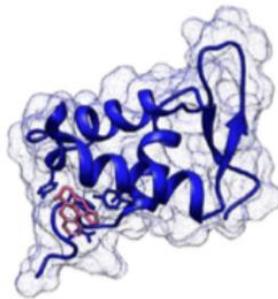
Figura 2. Tinción inmunohistoquímica de células β de ratas diabéticas tratadas con extracto de hojas de guanábana después de la inyección de estreptozotocina. Imágenes obtenidas de Florence *et al.*, 2015.

Asimismo, es evidente que uno de los objetivos para el tratamiento de *diabetes mellitus* Tipo II es la mejora de la regeneración y supresión de la apoptosis de las células β pancreáticas, por lo que un estudio científico demuestra que es necesaria la inactivación de la proteína FOXO1 (factor de transcripción de la proteína *forkhead box O1*) que tiene una actividad importante en el núcleo de las células β pancreáticas, ya que activa la transcripción de genes diana y por lo tanto induce la célula a la apoptosis. Sin embargo, inactivar la proteína FOXO1 provocaría la supresión del proceso de

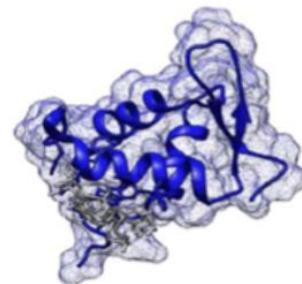
gluconeogénesis en el hígado, que aumenta la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos. Las hojas de *Annona muricata* contienen compuestos activos llamados xilopina, anonaína, isolaurelia, kaenferol 3-O-rutinósido, rutina y muricatocina A, todos ellos capaces de aumentar la proliferación de células β pancreáticas en ratas y la capacidad de inhibir la proteína FOXO1. Para esto, se realizó un análisis de acoplamiento molecular (Figuras 3 y 4) que dio como resultado la capacidad de unión hacia 66% de los residuos de aminoácidos (Damayanti *et al.*, 2017).



XILOPINA-FOXO1



ANONAÍNA-FOXO1



KAENFEROL 3-O-RUTINÓSIDO-FOXO1

Figura 3. Visualización de interacción entre el ligando y la proteína FOXO1. Imágenes obtenidas de Damayanti *et al.*, 2017.

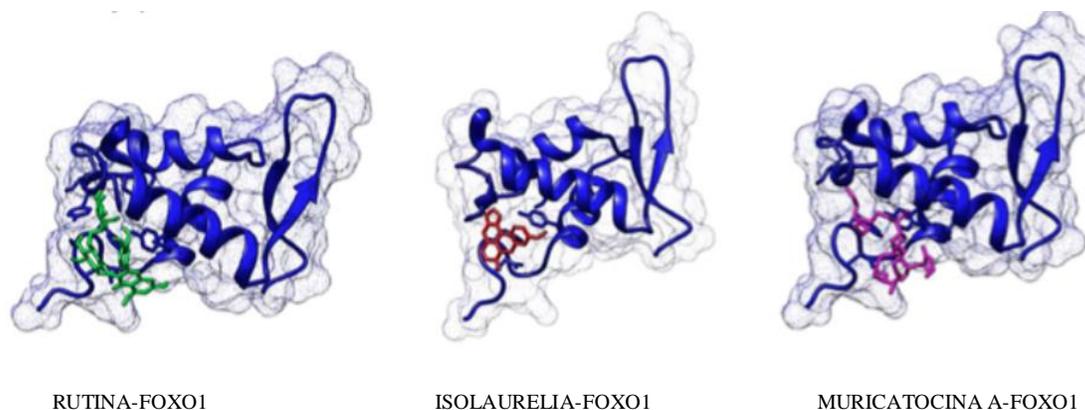


Figura 4. Visualización de la interacción entre el ligando y la proteína FOXO1. Imágenes obtenidas de Damayanti *et al.*, 2017.

Propiedades antimicrobianas de las hojas de guanábana

Las plantas del género *Annona* de la familia *Annonaceae* contienen acetogeninas, las cuales han sido descritas como potentes compuestos antimicrobianos. En cierto estudio, se investigó el modo de acción antibacteriano del extracto de hojas de guanábana, el cual se probó contra varias cepas de bacterias. La abundancia bacteriana se cuantificó mediante microscopía de fluorescencia. El tratamiento con el extracto indujo una disminución en la densidad celular y un aumento en la muerte celular. Posteriormente, se realizó una tinción utilizando una vía fluorescente con un equipo Live/Dead® BacLight, que permitió la identificación directa de la pérdida de

integridad de la membrana plasmática. Las células con membranas dañadas no pudieron mantener un potencial electroquímico, así que se consideraron células muertas. El aumento de células muertas inducido por el extracto fue significativo y las membranas bacterianas (tanto plasma como membranas externas) fueron objetivos principales de los compuestos bioactivos.

Las hojas de guanábana mostraron un amplio espectro de actividad antimicrobiana con una clara efectividad contra bacterias Gram negativas y Gram positivas. Las más susceptibles según los valores de concentración mínima inhibitoria (MIC, por sus siglas en inglés) fueron *E. faecalis*, *S. typhimurium* y *S. aureus*. Todas las bacterias evaluadas mostraron una disminución del crecimiento dependiente de

la dosis cuando se expusieron al extracto de la hoja. Para *S. aureus*, todas las concentraciones inhibieron la curva del ciclo de crecimiento en comparación con el grupo de control. Para *S. typhimurium*, se extendió la fase de latencia en dos horas y luego indujo la muerte de las bacterias por lisis al valor MIC. Para *E. faecalis*, se observó que el ciclo de vida bacteriano se forzó a la fase de muerte a la sexta hora de tratamiento. Esto podría tener un alto impacto fármaco-industrial, ya que el extracto de hojas de guanábana puede inhibir infecciones con mayor rapidez debido a que exhibe una cinética de muerte letal rápida dependiente del tiempo de la muerte bacteriana en comparación con los agentes

antibacterianos que exhiben una cinética de muerte lenta. La comparación se realizó con cloranfenicol que es una droga bacteriostática.

La planta *A. muricata* presenta un notable potencial fitomedicinal y se utiliza comúnmente como alimento, lo que fomenta nuevos estudios para evaluar si la ingesta de esta planta puede ser útil para tratar o prevenir infecciones bacterianas. A partir de los resultados obtenidos con el extracto de la planta evaluada se podría esperar su posible aplicación futura asociada con otros agentes antimicrobianos, como la eritromicina para evitar la resistencia antibacteriana (Pinto *et al.*, 2017).

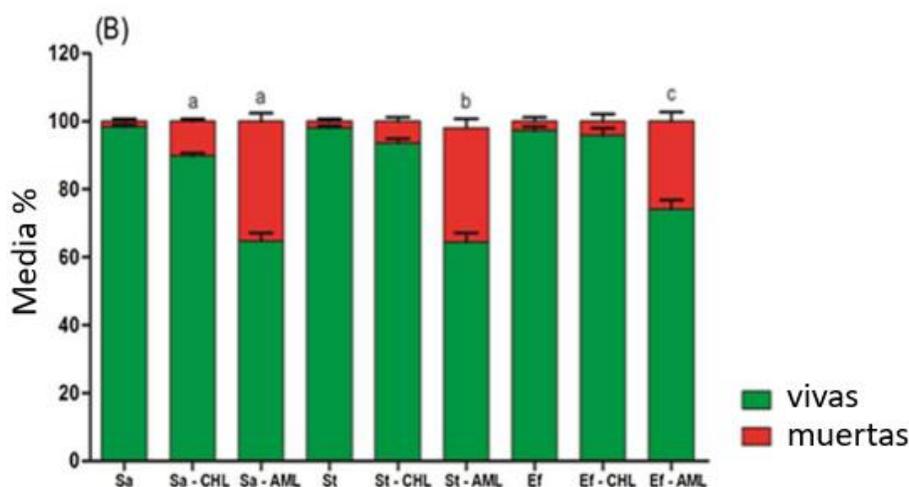


Figura 5. Efecto del extracto de hojas de *Annona muricata* en el crecimiento bacteriano de *S. aureus*, *S. typhimurium* y *E. faecalis*. El tratamiento indujo el aumento de la muerte celular (B) en comparación con los grupos de control.

Editado al español y obtenido de (Pinto *et al.*, 2017). Vista más reciente 2 de mayo de 2018.

Actividades hepatoprotectoras y gastroprotectoras de las hojas de guanábana

Un estudio de la actividad hepatoprotectora del extracto acuoso foliar de *Annona muricata* informó que el extracto fue efectivo contra hiperbilirrubinemia o ictericia con un efecto similar a la silimarina. El extracto redujo el efecto dañino y conservó el hígado dañado por una hepatotoxina, como el paracetamol, un medicamento ampliamente utilizado como antipirético y analgésico, que puede causar daño hepático si se toma en exceso (Arthur *et al.*, 2012).

Los extractos de acetato de etilo y etanol de las hojas de guanábana mostraron efectos gástricos protectores a diferencia del omeprazol en etanol que produjo ulcerogénesis en ratas (Moghadamtousi *et al.*, 2015).

Actividad antiartrítica y anticonvulsiva de las hojas de guanábana

La planta *Annona muricata* es una de las etnomedicinas empleadas para tratamientos de dolor artrítico. Se realizó un estudio *in vivo* con ratas en diferentes dosis de 3,10,30 y 100 mg/kg de extracto de hojas, cuya administración oral redujo el edema dependiendo de la dosis administrada después de dos semanas de aplicación. Las dosis más altas de extracto aplicadas inhibieron

significativamente la expresión de IL-1 β y TNF- α en el tejido local. Esto contribuyó a una supresión de citoquinas proinflamatorias.

En algunos países se utilizan las hojas de *Annona muricata* para controlar fiebre y convulsiones. Se ha investigado el efecto del extracto de hojas en convulsiones tónicoclónicas inducidas por pentilentetrazol en ratones, el cual mostró que en dosis de 100 a 300 mg/kg disminuyó significativamente la incidencia y la tasa de mortalidad por dichas convulsiones. Esto podría conducir al aislamiento del compuesto bioactivo que podría tener un alto potencial farmacológico como anticonvulsivo (Moghadamtousi *et al.*, 2015).

Efectos secundarios mínimos del tratamiento con guanábana

Debido a que la guanábana es antimicrobiana, esta puede alterar la flora intestinal si se consume en dosis altas. Por consiguiente, su fruto debe consumirse con moderación de menos a más, empezando con un cuarto de taza, luego media taza, después tres cuartos de taza hasta llegar a una taza completa, la cual sería la cantidad máxima a consumir por día. Este incremento gradual debe hacerse por semana para que el organismo se acostumbre a la ingesta.

Por su acción vasodilatadora, cardiodepresora e hipotensora, el consumo de guanábana está contraindicada durante el

embarazo, pero después del parto se recomienda consumir su fruto para que la madre cuente con leche suficiente para amamantar al bebé.

Con respecto a su toxicología, se sugiere que si alguien consume algún fruto de guanábana o su néctar diariamente, la cantidad total de *annoniacina* puede causar lesiones cerebrales en ratas a través de la infusión intravenosa después de un año, así

que es importante moderar su consumo excesivo. La exposición a *annoniacina* en ratas agotó el suministro de ATP e interrumpió el transporte de mitocondrias, lo cual causó perturbaciones celulares en la proteína tau (Moghadamtousi *et al.*, 2015). Sin embargo, deben llevarse a cabo más investigaciones para confirmar algún tipo de daño por el consumo moderado de *Annona muricata*.



Figura 6. Estructura química de acetogeninas. Algunas variantes de *annoniacina* consisten en la sustitución de la lactona por otros heterociclos tipo pirano y furano. Imagen obtenida de (América, n.d.). Vista más reciente 2 de mayo de 2018.

Aplicación potencial fármaco-industrial

En los últimos años, se han desarrollado estudios *in silico* como método para predecir la capacidad de un compuesto activo para causar un efecto biológico que se utilizará en el desembolso de nuevos medicamentos. El propósito de estos estudios es reducir el costo

y la duración que se requieren para que un ingrediente activo se convierta en un medicamento que se puede comercializar al público. Los resultados de la investigación de la industria farmacéutica en los Estados Unidos indican que en 2001 el costo de la fabricación de medicamentos desde un ingrediente activo hasta un medicamento

comercializable sería de aproximadamente 880 millones de dólares en aproximadamente 12 años. Además del costo y la duración, otros factores pueden causar el fracaso en el proceso de fabricación de medicamentos, como la baja efectividad de los mismos, la incidencia de efectos tóxicos y el obstáculo en el proceso de comercialización (Damayanti *et al.*, 2017).

Uno de los métodos *in silico* que se usa ampliamente es el acoplamiento molecular. El principio de esta técnica es predecir la capacidad de un compuesto activo (ligando) para unirse a una proteína diana (por ejemplo, un receptor) para formar un complejo estable. Se pueden usar diferentes herramientas para métodos de acoplamiento molecular, como Argus Dock, DOCK, FRED, eHITS, Auto Dock y FT Dock. Luego, la capacidad de un ligando para unirse al sitio activo de un receptor se prueba para evaluar la activación o la fuerza de inhibición (Pedro y Lei, 2010).

Conclusión

La batalla contra las enfermedades es un objetivo primordial en la investigación científica, por ello es importante generar conocimientos sobre los compuestos activos y su mecanismo de acción. La planta *Annona muricata* tiene una gran cantidad de

metabolitos secundarios con un gran potencial terapéutico y farmacológico. De los compuestos activos que conforman las hojas de guanábana, la mayoría de ellos tienen propiedades curativas con efectos, anticancerígenos, antidiabéticos, antiinflamatorios, antimicrobianos, antioxidantes, hepatoprotectores y gastroprotectores que se han probado *in vivo* e *in vitro* en diferentes ensayos realizados.

Aunque se han encontrado grandes beneficios de los compuestos activos de *Annona muricata*, la industria farmacéutica disminuyó el interés por la investigación de productos naturales en la década de los 90 y a principios de la década del 2000 para enfocarse en nuevos compuestos activos generados químicamente (Cortes, Moreno, Párraga, Galán y Cabedo, 2014). A pesar de esto, es importante retomar la investigación de los compuestos activos de los productos naturales debido a que poseen muchas propiedades potenciales para la industria farmacéutica. Aún hacen falta más investigaciones sobre los compuestos activos de *Annona muricata* y sus posibles efectos secundarios si se usa de manera habitual, pero es una alternativa con un futuro prometedor en México y el mundo.

Referencias

- América, S. (n.d.). *Annona muricata*. *Bangladesh Totoagriculture Org*, 1-4. Recuperado de http://bangladesh.totoagriculture.org/PDFs/Wikipedia/1/0/0_5845.pdf
- Arthur, F. K. N., Woode, E., Terlabi, E. O. y Larbie, C. (2012). Bilirubin Lowering Potential of *Annona muricata* (Linn.) in Temporary Jaundiced Rats. Department of Biochemistry and Biotechnology, Faculty of Biosciences, Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Kwame Nkrumah University of Science and Technology, Kumasi, Ghana, 7(2), 33-40.
- Assistant, S. S. (2016). Computer Aided Drug Design: A Promising Approach for Drug Discovery. *International Journal of Computer Applications*, 975-8887. Recuperado de <https://pdfs.semanticscholar.org/b5ec/e0350b708c6c963b2403d34f96275fef2e47.pdf>
- Bernardi, D., Ribeiro, L., Andrezza, F., Neitzke, C., Oliveira, E. E., Botton, M., Vendramim, J. D. (2017). Potential use of *Annona* by products to control *Drosophila suzukii* and toxicity to its parasitoid *Trichopria anastrephae*. *Industrial Crops and Products*, 110(Septiembre), 30-35. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2017.09.004>
- Cortes, D., Moreno, L., Párraga, J., Galán, A. y Cabedo, N. (2014). Nuevos fármacos inspirados en Annonáceas. *Revista Brasileira de Fruticultura*, 36(spe1), 22-31. <https://doi.org/10.1590/S0100-29452014000500003>
- Damayanti, D. S., Utomo, D. H. y Kusuma, C. (2017). Revealing the potency of *Annona muricata* leaves extract as FOXO1 inhibitor for diabetes mellitus treatment through computational study. *In Silico Pharmacology*, 5(1), 3. <https://doi.org/10.1007/s40203-017-0023-3>
- Gavamukulya, Y., Wamunyokoli, F. y El-Shemy, H. A. (2017). *Annona muricata*: Is the natural therapy to most disease conditions including cancer growing in our backyard? A systematic review of its research history and future prospects. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2017.08.009>
- Md Roduan, M. R., Hamid, R. A., Sulaiman, H. y Mohtarrudin, N. (2017). *Annona muricata* leaves extracts prevent DMBA/TPA-induced skin tumorigenesis via modulating antioxidants enzymes system in ICR mice. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.07.133>
- Moghadamtousi, S. Z., Fadaeinasab, M., Nikzad, S., Mohan, G., Ali, H. M. y Kadir, H. A. (2015). *Annona muricata* (Annonaceae): A review of its traditional uses, isolated acetogenins and biological activities. *International Journal of Molecular Sciences*.

<https://doi.org/10.3390/ijms160715625>

Nt, F., Mz, B., Jonas, K., Alexandra, T., Dd, D., Pierre, K. y Théophile, D. (2015). Antidiabetic and antioxidant effects of *Annona muricata* (Annonaceae), aqueous extract on streptozotocininduced diabetic rats. *PubMed Commons*, 151, 1-2. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.09.021>

OCDE. (2017). Informe bianual Health at the Glace 2017. México, Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos.

Pinto, N. de C. C., Campos, L. M., Evangelista, A. C. S., Lemos, A. S. O., Silva, T. P., Melo, R. C. N., ... Fabri, R. L. (2017). Antimicrobial *Annona muricata* L. (soursop) extract targets the cell membranes of Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Industrial Crops and Products*, 107(Diciembre de 2016), 332-340. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2017.05.054>