

NONI (*Morinda citrifolia*): ¿DONDE TERMINA LA FICCIÓN Y COMIENZA EL CONOCIMIENTO CIENTÍFICO?

Sandro E. Bustamante, *M.Sc.*
Programa de Farmacología Molecular y Clínica – ICBM
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Resumen.

Noni o *Morinda citrifolia*, es uno de los recursos vegetales más difundidos en los últimos años a causa de su uso etnomédico. Sin embargo, ¿estamos en presencia de una planta medicinal, de un producto fitofarmacéutico o de un producto de *marketing*?

Qué es el Noni.

Noni es un arbusto tropical siempre verde originario de Oceanía, ubicado desde el sur de Asia hasta Australia. Es común encontrarlo en América Central, pues ha sido introducido con éxito desde su lugar de origen. Perteneció a la familia de las *Rubiaceae*. Se le conoce por los nombres vernáculos de noni, morinda, Indian mulberry, hog apple, canary wood, entre otros nombres. Posee un tronco vertical, ramificado, alcanzando hasta los diez metros de altura. Sus hojas son opuestas y elípticas, largas y anchas (de 20 a 30 cm por 15 cm), de un color verde oscuro muy reluciente, con nervaduras verde claro hundidas en el limbo. Sus flores se agrupan en inflorescencias compactas y firmes. Su fruto es una baya irregular de un verde claro o amarilloso, moteado con color marrón. La pulpa contiene

numerosas semillas. Al madurar las bayas son suaves y desprenden un olor fuerte. El árbol florece y fructifica todo el año.

Usos Tradicionales.

En varias islas del Pacífico, noni se considera parte importante de la dieta local. Puede ser consumido crudo o cocido. Las semillas se comen tostadas.

En la Polinesia, el noni ha sido tradicionalmente usado como fuente de colorantes; de su raíz y corteza se extraen tintes (antraquinonas) de color amarillo, rojo o púrpura.

De un punto de vista etnomédico, las poblaciones de la Polinesia lo consideran una planta medicinal con diversos fines. Sus hojas y, particularmente el jugo del fruto fresco (de olor fuerte y característico), se han empleado contra dolencias del tipo artritis, para

el tratamiento de abscesos estomacales, contra las convulsiones, en el tratamiento de cuadros infecciosos y como cicatrizante de heridas producidas por cortes.

Hoy en día, la población en general bebe el jugo del fruto de noni como un tónico para el “bienestar común”, atribuyéndosele propiedades preventivas y curativas contra el cáncer, enfermedad cardiovascular y la diabetes, las tres condiciones crónicas más comunes en Occidente. A causa de esta gran popularidad, es posible encontrar preparaciones tanto de sus frutos como de sus hojas en presentaciones farmacéuticas como cápsulas, tabletas e infusiones.

Para una muy extensa y completa revisión actualizada de los usos tradicionales de *M. citrifolia*, se sugiere el artículo “From polynesian healers to health food stores: Changing perspectives of *Morinda citrifolia* (Rubiaceae)” de Will C. McClatchey⁽¹⁾.

Sustento científico de Noni.

El salto cuantitativo del uso tradicional de Noni a “jugo superventas” coincide con la aparición en 1985 de un artículo en el Boletín del Jardín Botánico del Pacífico Tropical, escrito por R. M. Heinicke⁽²⁾. El autor señala que sus estudios realizados respecto de las propiedades farmacológicas del jugo de noni le llevaron a descubrir la molécula responsable de las propiedades terapéuticas de noni, molécula a la que bautizó con el nombre de **xeronina** (en inglés, xeronine) la cual químicamente sería un alcaloide de 16KD del cual no

señala (ni nadie ha podido hacerlo) su estructura química. Según este autor, la xeronina estaría presente en la planta en cantidades apenas detectables, no así su molécula precursora, la **proxeronina**. De acuerdo a los estudios del “profesor” Heinicke, tanto la xeronina como su molécula precursora “*no se encuentran en la planta*”, sino que es necesaria la ingesta del jugo de noni en ayunas para que una enzima específica del intestino delgado la biotransforme en xeronina y la transporte a la circulación, proceso que “*ocurre a veces*”. El efecto farmacológico se lograría porque la xeronina “*regularía la rigidez y forma de proteínas específicas*” (¿cuáles?). Es este primer artículo sobre noni el que declara las bondades potenciales en la terapéutica, las que incluyen el tratamiento de la hipertensión arterial, dolores menstruales, artritis, úlcera gástrica, depresión, problemas digestivos, aterosclerosis, “senilidad”, problemas asociados a los vasos sanguíneos, adicción a sustancias, control del dolor, etc”.

Xeronina y proxeronina son moléculas que, al día de hoy (noviembre 2008), nadie conoce a excepción de R.M. Heinicke, claro. Una exploración exhaustiva en las bases de datos utilizadas para la búsqueda de información científica (MedPub, COCHRANE, EBSCO, SciELO, LILACS) no muestran resultados. En las empresas proveedoras de productos químicos a nivel mundial y en las bases de datos de estructuras moleculares, simplemente no existen.

A la luz de los antecedentes comentados, algunos autores han

sugerido que el trabajo de Heinicke debería haber sido publicado en la revista “*Journal of Irreproducible Results*”⁽¹⁾.

Pero no todo es tan ficticio. Sea cual sea la motivación, ya sea potenciar la venta del jugo de la fruta o la exploración científica tras el uso etnomédico, lo cierto que se ha juntado una cantidad de información en torno a noni.

Fitoquímica de *M. citrifolia*⁽³⁾.

Los primeros datos respecto de los análisis de los compuestos encontrados en noni estaban orientados a los metabolitos secundarios que se podían extraer desde sus hojas, raíz y corteza.

Los metabolitos descritos incluyen polisacáridos, glicósidos de ácidos grasos, iridoides, antraquinonas (muy abundantes en las raíces), cumarinas, flavonoides, lignanos, fitoesteroles y carotenoides. Contiene una amplia variedad de compuestos volátiles, incluyendo ácido octanoico, ácido hexanoico y 3-metil-3-buten-1-ol. En menor cantidad se han descrito ácidos grasos libres, alcoholes, aldehidos, cetonas, ésteres y una serie de compuestos sulfurados.

Los frutos no maduros contienen principalmente ácidos grasos de 16 y 18 átomos de carbono, en tanto que los ácidos grasos de cadenas cortas son predominantes en el fruto maduro y son los responsables de su desagradable y característico olor y sabor.

Otro aspecto importante que se debe hacer notar es que la composición fitoquímica de noni es significativamente diferente entre muestras provenientes de las Islas

Cook, Hawaii y Tahiti, como también entre los diferentes tipos de jugos de noni comercializados.

Farmacología Básica de *M. citrifolia*.

La principal crítica de la comunidad científica hacia los resultados farmacológicos realizados con noni, es la falta de comprobación en la calidad de los datos y de la significancia de sus hallazgos; la gran mayoría de los resultados en la literatura científica corresponden a resúmenes de congresos y muy pocos son artículos de investigación revisados por pares organizados en un comité editorial (lo que aseguraría tanto la calidad como la significancia de los resultados reportados).

Los experimentos con noni han focalizado su investigación en cuatro áreas de interés: cáncer, inflamación, dislipidemia, diabetes y hepatoprotección.

Cáncer.

En el fruto de noni los flavonoides y sus estructuras derivadas de ellos son abundantes, de modo similar a lo que ocurre en todas las plantas. Es bien sabido que los flavonoides juegan un rol protector en el desarrollo e inhibición de tumores. El mecanismo de protección antitumoral de flavonoides ocurre a diferentes niveles del proceso carcinogénico.

Algunos tipos de cáncer comienzan por la **iniciación** mediante biotransformación de compuestos procarcinógenos por medio del sistema microsomal P-450 que inducen daño al ADN de células normales convirtiéndolas en células mutantes; la **promoción** post

iniciación de células mutantes da origen a la formación de tumores benignos, los cuales, a través de complejos y no del todo comprendidos mecanismos, entran en una fase de **progresión** de conversión maligna, originando tumores malignos. Los flavonoides poseen acción antitumoral pues son capaces de (a) inhibir la activación de procarcinógenos al inhibir el sistema microsomal P-450 impidiendo el daño al ADN celular, (b) activan las enzimas responsables de la biotransformación de fase-2, con lo que aumentan la eliminación de las sustancias procarcinógenas ayudando a la detoxificación y, (c) bloqueando tanto la promoción como la progresión de tumores.

Se han ensayado extractos del jugo del fruto de *M. citrifolia* como también algunos compuestos puros en una diversidad de modelos experimentales, tales como la línea celular de tumor ascítico Sarcoma 180 de ratón, transactivación y activación celular de células epidérmicas de ratón JB6, carcinoma de Lewis en pulmón de ratón y liberación de citocinas como el factor necrosante tumoral alfa, interleukinas (IL-10, IL-1 α , exceptuando IL-2) e interferón gamma.

La fracción de extracción alcohólica, rica en polisacáridos del jugo del fruto de Noni, es una de las que ha demostrado buena acción antitumoral, como así mismo los compuestos aislados ácido asperulosídico (iridide) y los glicósidos de ácidos grasos.

La principal crítica radica en los modelos ensayados, ya que fueron tempranamente abandonados por recomendación del Instituto Nacional

del Cáncer de los Estados Unidos, entidad que sugirió su reemplazo por el modelo híbrido humano-ratón, por ser sus resultados más extrapolables a la carcinogénesis humana. No hay publicaciones acerca de noni en este modelo experimental.

Extractos de la fruta de noni, a altas concentraciones (5% y 10% en antraquinonas), han demostrado ser eficaces en la inhibición del inicio de la angiogénesis, como también en la promoción de la degeneración capilar e inducción de apoptosis en modelos de tumor mamario humano. Otro dato interesante ha sido aportado por Arpornsuwan y Punjanon (2006), ya que demuestran que la fracción de extracción metanólica del fruto de noni inhibe selectivamente el crecimiento de líneas celulares de cáncer de mama (MCF7) y de neuroblastomas (LAN5), con mínima acción sobre las células normales (6% a 13%, respectivamente). Se debe notar nuevamente, que el resultado observado se logró a concentraciones altas (0,1 mg/mL). Estas concentraciones no se consiguen incluso bebiendo grandes cantidades de jugo de noni.

Inflamación.

La administración intraperitoneal de 100 a 200 mg de extracto del jugo del fruto de noni muestra actividad antiinflamatoria en varios modelos de inflamación, incluyendo el muy aceptado modelo del edema plantar inducido por carragenina, en ratas.

Administrado por vía oral, también demuestra cierta actividad antiinflamatoria, aunque los resultados parecen ser discutibles, ya que el número de animales de experi-

mentación utilizados no son suficientes como para alcanzar validez estadística.

La actividad antiinflamatoria parece ser consecuencia de una doble acción. Primero, por la inhibición de la expresión de la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2), una de las enzimas responsable de la formación de prostaglandinas con efecto proinflamatorio pero, que a diferencia de la isoforma 1, la COX-2 suele expresarse como respuesta a procesos patológicos. Segundo, por reducir el edema inducido por bradicinina, un importante mediador de la inflamación.

Dislipidemia.

La dislipidemia corresponde a un trastorno en la cantidad y calidad del colesterol y de los triglicéridos circulantes en el plasma. La falta de tratamiento oportuno y adecuado conlleva al desarrollo de la enfermedad cardiovascular, una de las patologías de mayor morbilidad en nuestro mundo occidental. Es un problema fisiopatológico relacionado con la inflamación en vasos y la oxidación de lípidos, por lo cual, una de las aproximaciones farmacoterapéuticas ha sido el uso de sustancias y fármacos antioxidantes. Como todo recurso vegetal, la actividad antioxidante era esperable en *M. citrifolia*. Los compuestos con mayor acción antioxidante obtenidos tanto del jugo de noni como de extractos del fruto de noni, son los lignanos, los que exhiben potente repuesta inhibitoria de la lipoperoxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL-colesterol) en una serie de ensayos *in vitro* (radicales peroxinitros, 1,1-difenil-2-

picrilhidrazil y cloruro férrico). También se ha reportado efecto antitrombótico en un modelo de trombosis inducida por cloruro férrico en yugular de rata.

En humanos, solo se ha comunicado una presentación en forma de Poster, en la que se comparó el efecto de 30 a 120 mL/día de jugo de noni contra 60 mL/día de placebo (administrados durante un mes) en los niveles de colesterol y triglicéridos de fumadores de más de una cajetilla diaria por al menos un año (57 mujeres y 49 hombres). Se observó una disminución de la concentración plasmática de colesterol (LDL) y de triglicéridos (Try) de 8% a 18% en el grupo noni, pero ningún cambio en los niveles de LDL o Try se observó en el grupo placebo. [M.Y. Wang, E. Henley, J. Nolting, A. Cheerva, J. Jensen, G. Anderson y colaboradores. *Circulation* (2006), **113(8)**: E327. Abstracts from the 46th Annual Conference on Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention: Poster Presentations, Poster N°78]

Diabetes y hepatoprotección.

Existe poca investigación en estas áreas que sustente su potencial acción. Los ensayos se han realizado en modelos *in vitro* y en modelos animales. Se ha mostrado que el extracto del fruto de noni puede inhibir la fosfodiesterasa-3, tener acción agonista sobre receptores purinérgicos P2Y y prevenir el daño hepático inducido por tetracloruro de carbono. Sin embargo, no existen ensayos clínicos en humanos que muestren su eficacia en éstas patologías

Farmacología Clínica de *M. citrifolia*.

No se han realizado estudios clínicos bien diseñados que evalúen la eficacia y la seguridad de noni.

Abundan los hipotéticos casos testimoniales de la eficacia del jugo de noni en numerosos sitios de Internet, la mayoría de los cuales no tienen autoridad responsable tras ellos.

En una segunda categoría están los reportes de casos clínicos que reportan la observación de la acción de jugo de noni sobre la sobrevida en dos pacientes. Aún en este tipo de reporte científico, el caso clínico único se debe interpretar como un “téngase presente”, ya que carecen de significancia estadística por la naturaleza misma del tipo de reporte. El único ensayo clínico bien diseñado está siendo llevado a cabo por el National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) del NIH de los Estados Unidos⁽⁵⁾. Iniciado en noviembre de 2001, este estudio de fase 1 tiene por objetivos (a) determinar la máxima dosis tolerable de cápsulas que contienen 500 mg de extracto de fruto de noni secado por congelamiento, (b) definir la toxicidad asociada a la administración de noni, (c) coleccionar información preliminar sobre la eficacia de noni respecto de las propiedades antitumorales y el control de los síntomas para ayudar a seleccionar pacientes para el subsecuente estudio de fase 2 y (d) identificar los constituyentes químicos del extracto que pueden ser utilizados para la caracterización de la biodisponibilidad y la

farmacocinética de los suplementos nutricionales a base de Noni.

El ensayo clínico (cuyo identificador de ensayo clínico gubernamental es NCT00033878) tenía fecha original de término para Junio de 2006, pero aún se encuentra en la etapa de procesamiento de la información obtenida y su respectivo análisis estadístico para su validación.

Es necesario hacer notar que cuando sean publicados los resultados de este primer estudio de fase 1 con jugo del fruto de noni, recién estarán disponibles los elementos de juicio necesarios para diseñar la fase 2, en la cual se determinará lo que en verdad buscamos conocer, la eficacia del jugo del fruto de noni o de sus componentes en el tratamiento del cáncer. Antes de estos futuros resultados, cualquier indicación de eficacia contra el cáncer es solo presunción.

Seguridad de *M. citrifolia*.

La dosis letal 50 (DL50) del noni, se ha determinado en ratones. El jugo de noni y su extracto alcohólico, administrados por vía intraperitoneal alcanza valores de 7500 mg/Kg y 3500 mg/Kg de peso corporal; otros autores han reportado una DL50 superiores a los 1000 mg/Kg en ratones, lo cual sugiere que se trata de productos muy seguros.

Sin embargo, en humanos la principal preocupación respecto de la seguridad de noni tiene relación con la hepatotoxicidad. Existen reportes clínicos del año 2005 en el cual tres personas de Austria que consumían jugo de noni de modo habitual presentaron cuadros de hepatitis aguda; dos de ellos se

recuperaron al cesar el consumo de jugo de noni, en tanto que el tercero debió ser transplantado de hígado.

En Alemania, en el año 2006, a una mujer con esclerosis múltiple que ingería jugo de noni para “*mejorar su respuesta inmune*”, se le detectaron niveles elevados de transaminasas y bilirrubina, diagnosticándosele hepatitis aguda. Como estaba bajo tratamiento con interferón gamma, se pensó que la inflamación hepática correspondía a un efecto adverso al tratamiento; se suspendió la administración de interferón gamma, pero los niveles de los marcadores de función hepática no se normalizaron, situación que si ocurrió al detener la ingesta de jugo de noni. Este caso llevó a la autoridad sanitaria alemana a declarar el riesgo potencial para la salud humana al consumir productos que contienen noni.

El alto contenido del ión potasio (30 a 150 ppm) presente en el jugo de noni es un elemento que puede provocar graves trastornos para la salud. En particular para pacientes con enfermedad renal, quienes deberían abstenerse de consumir jugo de noni.

No obstante, del punto de vista nutricional, el jugo de noni es un alimento seguro (European Union’s Scientific Committee on Food, European Commission 2002, 2003). Los lectores pueden recurrir al trabajo de B.J. West⁽⁶⁾ para una revisión exhaustiva respecto de la seguridad del jugo de noni, tomando en cuenta que tres de los cuatro autores tienen afiliación laboral con una empresa elaboradora y comercializadora de jugo de noni en los Estados Unidos.

Conclusión.

Es interesante observar que el común de las personas utilizan como argumentación más socorrida para regresar al uso de productos de origen natural y a las plantas medicinales, el evitar el riesgo de los medicamentos sintéticos, soslayar el excesivo reduccionismo y evadir las propiedades “no naturales” de la medicina occidental. No obstante lo anterior, aún persiste el deseo de conocer los mecanismos íntimos por los cuales un producto natural ejerce su acción farmacológica y en último término, su terapéutica, lo que nos permite alcanzar la explicación racional de su actividad.

Los efectos que producen las plantas medicinales y los fitofármacos, son consecuencia de la interacción entre las moléculas bioactivas del recurso vegetal y los receptores farmacológicos situados en las células de los tejidos, órganos y sistemas de quien se le administra o los consume. Constituye un paradigma farmacológico que no solo se aplica a fármacos de síntesis, sino también a fitofármacos y plantas medicinales. Es un concepto por lo demás ampliamente aceptado desde los tiempos de Clark en los albores de la farmacología de los años 20. Por ello es relevante que al analizar los experimentos reportados en la literatura científica, no solo se preste atención al efecto descrito, sino que también es necesario conocer el tipo de compuesto presente en el extracto ensayado.

No obstante, por muy interesante que pueda parecer un resultado de investigación básica, por su potencial terapéutico, la única forma

de poder asegurar que estamos frente a un recurso terapéutico eficaz y seguro, es mediante la realización de ensayos clínicos. Éstos últimos son muy escasos y de calidad dudosa, por lo cual es cuestionable la credibilidad de la eficacia terapéutica de Noni.

No siempre todo lo que brilla es oro.

Bibliografía Recomendada.

- (1) Will C. McClatchey (2002). From Polynesian healers to health food stores: Changing perspectives of *Morinda citrifolia* (Rubiaceae). *Integrative Cancer Therapies*, **1(2)**: 110-120. [Will C. McClatchey, Ph.D. Biología Evolutiva; Profesor de Botánica, Departamento de Botánica de la Universidad de Hawaii; Investigador del Cancer Research Center of Hawaii Natural Products Program; Coordinador del Conservation Ethnobiology Working Group]
- (2) R. M. Heinicke (1985). The pharmacologically active ingrediente of noni. *Pacific Tropical Botanical Garden Bulletin*, **15**: 10-14. [R.M. Heinicke, declara afiliación a la Universidad de Hawaii; Información no confirmada por la Universidad de Hawaii]
- (3) Olivier Potterat, Matthias Hamburger (2007). *Morinda citrifolia* (Noni) fruit – phytochemistry, pharmacology, safety. *Planta Medica*, **73**:191-199. [Matthias Hamburger, Ph.D.; Profesor del Instituto de Biología Farmacéutica, Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Universidad de Basel, Basel, Suiza]
- (4) Teerakul Arpornsuwan, Tadsanee Punjanon (2006). Tumor cell-selective antiproliferative effect of the extract from *Morinda citrifolia*

fruits. *Phytotherapy Research*, **20(6)**: 515-517. [Dr. Teerakul Arpornsuwan, Facultad de Ciencias Conjuntas de la Salud, Universidad de Thammasat, Pathumthani, Tailandia. Dr. Tadsanee Punjanon, Unidad de Farmacología y Toxicología, Departamento de Ciencias Médicas, Facultad de Ciencias, Universidad Rangsit, Pathumthani, Tailandia]

- (5) <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00033878?term=Study+of+Noni+in+Cancer+Patients&rank=1>
- (6) B. J. West, C. J. Jensen, J. Westendorf, L. D. White (2006). A safety review of noni fruit juice. *Journal of Food Sciences*, **71(8)**: R100-R106. [Los autores West, Jensen y White pertenecen al departamento de Investigación y Desarrollo de la compañía Tahitian Noni International, Provo, Utah 84606, Estados Unidos. El autor Westendorf tiene afiliación con el Departamento de Toxicología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Hamburgo, Hamburgo, Alemania]