



Efecto del extracto de *Opuntia ficus-indica* “Tuna” y *Vaccinium corymbosum* “Arándanos” sobre el daño genotóxico inducido por ciclofosfamida en *Mus musculus* Balb/c

Effect of *Opuntia ficus-indica* “Tuna” and *Vaccinium corymbosum* “Blueberry” extract on genotoxic damage induced by cyclophosphamide in *Mus musculus* Balb/c

Lizzie K. Becerra-Gutiérrez^{1,2,a}, Emma V. Arriaga-Deza^{1,2,b}, Carolina S. Loayza-Estrada^{1,c}, Doyle Benel-Fernández^{1,d}, Heber Silva-Díaz^{1,2,e}

Resumen

Objetivo: evaluar la seguridad y eficacia preventiva y reparativa de los extractos de cladodios de *Opuntia ficus-indica* (tuna) y del fruto de *Vaccinium corymbosum* (arándano), sobre el daño genotóxico inducido por ciclofosfamida en *Mus musculus* Balb/c. **Métodos:** estudio experimental, controlado y aleatorizado en ocho grupos de ocho ejemplares cada uno (cuatro hembras y cuatro machos): control negativo, control positivo (ciclofosfamida), control arándano, control tuna, arándano 1 (ciclofosfamida después), arándano 2 (ciclofosfamida antes), tuna 1 (ciclofosfamida después) y tuna 2 (ciclofosfamida antes). Posterior a 21 de tratamiento se evaluó el recuento de hematíes micronucleados como indicador de genotoxicidad. **Resultados:** se observó que los recuentos más altos de hematíes micronucleados fueron en los grupos control positivo y tuna 1, con un promedio de 8,38 y 11,0, respectivamente. Asimismo, los grupos con menor recuento fueron el control negativo y los controles de arándano y tuna con recuentos menores de 0,38. Los extractos probados no produjeron genotoxicidad por sí mismos ($p < 0,05$). El arándano demostró eficacia anti genotóxica preventiva y en menor grado, eficacia reparativa ($p < 0,05$). Por otro lado, el extracto de tuna también mostró eficacia anti genotóxica preventiva, menor en comparación al arándano ($p < 0,05$); pero, no evidenció eficacia reparativa. **Conclusiones:** se concluye que los extractos de cladodios de tuna y del fruto de arándano, son seguros y demostraron eficacia anti genotóxica preventiva frente al daño inducido por ciclofosfamida en *Mus musculus* Balb/c; siendo la eficacia preventiva del arándano superior al de la tuna, y el único que demostró eficacia anti genotóxica reparativa.

Palabras claves: daño del ADN, antioxidantes, antimutagénico, genotóxico

Abstract

Objective: to evaluate the safety and preventive and reparative efficacy of cladode extracts of *Opuntia ficus-indica* (prickly pear) and *Vaccinium corymbosum* (blueberry) fruit on genotoxic damage induced by cyclophosphamide in *Mus musculus* Balb/c. **Methods:** Randomized controlled experimental study in eight groups of eight specimens each (four females and four males): negative control, positive control (cyclophosphamide), blueberry control, prickly pear control, blueberry 1 (cyclophosphamide after), blueberry 2 (cyclophosphamide before), prickly pear 1 (cyclophosphamide after) and prickly pear 2 (cyclophosphamide before). After 21 days of treatment, the micronucleated red blood cell count was evaluated as an indicator of genotoxicity. **Results:** it was observed that the highest micronucleated red blood cell counts were in the positive control and tuna 1 groups, with an average of 8,38 and 11,0, respectively. Likewise, the groups with the lowest counts were the negative control and the blueberry and prickly pear controls with counts below 0.38. The extracts tested did not produce genotoxicity by themselves ($p < 0,05$). Bilberry showed preventive anti-genotoxic efficacy and to a lesser degree, reparative efficacy ($p < 0,05$). On the other hand, prickly pear extract also showed preventive anti-genotoxic efficacy, lower compared to blueberry ($p < 0,05$); but, it did not evidence reparative efficacy. **Conclusions:** it is concluded that the extracts of prickly pear cladodes and cranberry fruit, are safe and showed preventive anti-genotoxic efficacy against cyclophosphamide-induced damage in *Mus musculus* Balb/c; being the preventive efficacy of cranberry superior to prickly pear, and the only one that showed reparative anti-genotoxic efficacy.

Keywords: DNA Damage, antioxidants, Antimutagenic Agents, Genotoxic

Recibido el

11 de enero de 2024

Aceptado

20 de junio de 2024

¹Universidad de San Martín de Porres,
Facultad de Medicina Humana,
Chiclayo, Perú.

²Hospital Regional Lambayeque,
Laboratorio de Inmunología y
Virología, Chiclayo, Perú.

^a<https://orcid.org/0000-0001-8243-7932>

^b<https://orcid.org/0000-0002-5384-6152>

^c<https://orcid.org/0000-0001-7699-8514>

^d<https://orcid.org/0000-0002-6835-1662>

^e<https://orcid.org/0000-0001-8263-9673>

earriaga@usmp.pe

cloayzae@usmp.pe

dbenelf@usmp.pe

hsilvad@usmp.pe

*Correspondencia:

Lizzie K. Becerra Gutiérrez

Correo electrónico:

lbecerrag@usmp.pe

DOI:

<https://doi.org/10.47993/gmbv47i2.824>

Se conoce como agente genotóxico a todo aquel capaz de producir daño en el material genético de la célula, así como en las estructuras celulares que influyen en la función y comportamiento de los cromosomas, produciendo mutagénesis o el progreso del cáncer^{1,2}. Los agentes genotóxicos, según su origen, se clasifican en físicos, químicos y biológicos^{1,3}. Los agentes físicos son la ionización, radiación electromagnética, luz ultravioleta y temperatura; los agentes químicos son los metales pesados, pesticidas, agentes alquilantes, solventes orgánicos, entre otros; y los agentes biológicos algunos parásitos, bacterias,

plantas, virus y hongos productores de micotoxinas. Así también, los agentes genotóxicos se clasifican según su modo de acción en mutagénicos, carcinogénicos y teratogénicos¹. Por otra parte, a nivel mundial, en el año 2020 la Agencia Internacional para la Investigación en cáncer (IARC) atribuyó al cáncer cerca de diez millones de defunciones, de las cuales 34 976 fueron estimadas para el Perú⁴; a mismo, en el año 2021, el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades del Perú, reportó 9 342 casos de cáncer⁵.

La Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) en su directriz para el ensayo de sustancias químicas para la prueba de micronúcleos de eritrocitos en mamíferos recomienda el uso de controles positivos donde considera a ciclofosfamida como sustancia control positivo en estudios de citotoxicidad⁶. La acción citotóxica de la ciclofosfamida se inicia en el hígado donde ocurre su activación y la síntesis de aldofosfamida y mostaza fosforamida, metabolitos producidos mediante el sistema citocromo P450, los cuales causan estrés oxidativo sobre la célula que induce el bloqueo de la síntesis de proteínas y la inhibición de la replicación del ADN hasta la apoptosis celular⁷⁻⁹; y también produce otro metabolito conocido como acroleína que produce especies reactivas de oxígeno (ROS) y óxido nítrico (NO-) originando peroxinitrito que es el causante del daño a nivel de lípidos, proteínas y ADN dentro de la célula². El mecanismo de acción de la ciclofosfamida sobre la inhibición de la replicación del ADN se desarrolla cuando la ciclofosfamida induce el reemplazo de un átomo de hidrógeno por un radical alquilo en la doble hélice del ADN impidiendo la separación de las cadenas que es necesaria para que se lleve a cabo la replicación¹⁰.

Según la OCDE, entre las pruebas in vitro disponibles para estudiar daño genotóxico se encuentran los ensayos de mutación inversa bacteriana, pruebas de aberración cromosómica en mamíferos, pruebas de micronúcleos en mamíferos, pruebas de mutación genética en células de mamíferos (genes *Hprt* y *xprt*) y ensayos de mutación genética con el gen TK (prueba MLA). Mientras que las pruebas in vivo incluyen la síntesis de ADN no programada (UDS) con células de mamíferos, pruebas de micronúcleos en eritrocitos de mamíferos, pruebas de aberración cromosómica en la médula ósea de mamíferos, ensayos de mutación genética en células germinales y roedores transgénico y ensayos de cometa alcalino en mamíferos¹¹. Entre todos, el ensayo de micronúcleos en eritrocitos de mamíferos es el más utilizado. Estos micronúcleos se pueden originar por fragmentos de cromosomas acéntricos, mala segregación de cromosomas, ruptura de cromosomas dicéntricos, inestabilidad cromosómica y agregaciones de minutos dobles³. En la práctica cuando se presenta un aumento en el número de eritrocitos policromáticos micronucleados es una indicación de daño cromosómico inducido⁶.

La acción de los agentes genotóxicos puede ser disminuida o inhibida por los llamados anti genotóxicos que se clasifican según el sitio de acción en antimutágenos y según el tipo de acción en quimiopreventivos. En los últimos años los estudios sobre antimutágenos se han centrado en compuestos procedentes de vegetales, principalmente los compuestos fenólicos que se clasifican en flavonoides (flavonoles, flavonas, isoflavonas, flavanonas, flavanoles, antocianinas), y no flavonoides (ácidos fenólicos, xantonas, estilbenos, taninos y lignanos)¹². También se han identificado otros antimutágenos naturales como sulfuros de alilo, glucosinolatos, fitoesteroles, inhibidores de proteasas y fitoestrógenos¹.

Los frutos del género *Vaccinium* spp. contienen alta cantidad de compuestos fenólicos donde se han reportado propiedades antimutagénicas. *Vaccinium corymbosum* (arándano) es conocido por sus propiedades antiinflamatorias, antihipertensivas, antimicrobianas y anticancerígenas¹³, y presenta mecanismos anti genotóxicos debido a la inhibición de la activación enzimática de los xenobióticos y a la capacidad de eliminar los radicales libres¹. Se han descrito polifenoles, ácido ascórbico y antocianinas que incluyen a la avidina, delfinidina, petunidina, cianidina y peonidina como principios activos de *V. corymbosum*¹⁴. Por otro lado, las antocianinas y sus derivados también reducen la disfunción endotelial, inhiben la formación de LDL oxidada, promueven la salida de colesterol de los macrófagos, tienen un efecto anti proliferativo e inductor de la apoptosis en células cancerosas y tienen efecto anti angiogénico¹⁵.

Por otro lado, *O. ficus-indica* (tuna) tiene actividad anti genotóxica y quimiopreventiva; pues, podría inhibir la proliferación celular, activar la apoptosis, acumular especies reactivas de oxígeno (actividad prooxidante), inducir la peroxidación lipídica, estimular la fase II del sistema enzimático desintoxicante. Los principales componentes bioactivos de *O. ficus-indica* son: flavonoides, compuestos fenólicos, aminoácidos, vitaminas y minerales presentes en los cladodios¹⁶. En el año 2019, se realizó un estudio sobre toxicidad oral en ratas y genotoxicidad de extractos de los tallos de *O. ficus-indica* var. *saboten*, el cual resultó que el extracto no causó toxicidad en las ratas y tampoco produjo genotoxicidad en los ensayos de Ames, de aberraciones cromosomales y de micronúcleos en eritrocitos¹⁷. Asimismo, otro estudio observó que los valores más altos de actividad antioxidantes fueron con los extractos a base de etanol y agua-etanol¹⁸. No obstante, aún no se tiene suficiente evidencia en ensayos preclínicos del efecto sobre el daño genotóxico de estos dos vegetales, tuna y arándano; y, por tanto, valorar su potencial uso futuro de alguno de sus componentes como agente antitumoral.

Por este motivo, el objetivo de la presente investigación fue demostrar la seguridad y eficacia preventiva y reparativa de los extractos de cladodios de *Opuntia ficus-indica* (tuna) y del fruto de *V. corymbosum* (arándano), sobre el daño genotóxico inducido por ciclofosfamida en *Mus musculus* Balb/c.

Material y métodos

Diseño de estudio y animales de experimentación

Se realizó un estudio experimental controlado y aleatorizado con ratones albinos (*M. musculus* Balb/c) de ambos sexos. Se excluyeron todos aquellos ejemplares que presentaron alguna tumoración o enfermedad evidente.

Los animales procedieron del Instituto Nacional de Salud del Perú y dispuestos finalmente en el bioterio del Hospital Regional Lambayeque. Se seleccionaron 64 ejemplares de 12 a 14 semanas y 60 a 100 gramos. Todos pasaron por un periodo de adaptación de 10 días. La alimentación que recibieron fue balanceada y con un valor nutricional (agua 10 %, proteínas 13 a 14 %, lípidos 3 a 4 % y calcio 0,5 %), provista por la Universidad Nacional Agraria La Molina (UNALM) del Perú.

Obtención de los especímenes botánicos

Los cladodios de *O. ficus-indica* "tuna" se recolectaron del distrito de Reque, Lambayeque (6°50'17"S 79°46'47"W35m) y fruto de *V. corymbosum* "arándano" fueron recolectados del fundo Cerro Prieto, La Libertad (°04'01"S 79°31'00"W109m). Las muestras botánicas se llevaron a la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo (UNPRG) para la identificación por el especialista por el especialista calificado. Asimismo, otra parte de las muestras fueron trasladadas al Laboratorio de Investigación del Hospital Regional Lambayeque para su desinfección, almacenamiento y procesamiento respectivo. Ambos procedimientos fueron realizados bajo condiciones de esterilidad.

Preparación de los extractos vegetales

Para la obtención del extracto de *O. ficus-indica* "tuna", primero se desinfectaron los cladodios con alcohol de 70° y luego se colocó en un recipiente con agua destilada durante 24 horas con la finalidad de extraer las antraquinonas. Luego, con la ayuda de un bisturí, se retiró la epidermis y se obtuvo el material gelatinoso desde parénquima no clorofiliano, el cual fue licuado. Este fue almacenado en refrigeración de 2 a 4 °C en un frasco estéril color ámbar y herméticamente cerrado, hasta por cuatro días.

En cuanto al extracto del fruto de *V. corymbosum* "arándano" se obtuvo comenzando con la desinfección del fruto con alcohol 70, luego se lavó con agua destilada, posteriormente se retiró la cáscara y se procedió a licuar la pulpa. El jugo resaltante se almacenó en refrigeración de 2 a 4 °C en un frasco estéril color ámbar y herméticamente cerrado, hasta por cuatro días como máximo.

Estudio químico de los extractos vegetales

Un litro de extracto recién obtenido de ambos especímenes vegetales fue derivado en cadena de frío al Instituto de Calidad de la Universidad Agraria La Molina, Lima, Perú; para el estudio físico químico correspondiente. Los parámetros analizados fueron: pH, sólidos solubles, vitamina C, compuestos fenólicos o polifenoles y capacidad antioxidante.

Distribución de los grupos de trabajo

A los ratones se los distribuyó en ocho grupos de ocho ejemplares cada uno, integrándose por cuatro hembras y cuatro machos; según la tabla 1.

Tabla 1. Distribución de los grupos de trabajo.

Grupos	Tratamiento inicial	Tratamiento final
Control negativo	ninguna	ninguna
Control positivo	Ciclofosfamida 60 mg/kg intraperitoneal única dosis	ninguna
Control arándano	Extracto de fruto de arándano 0,1 mL/día/20 días	ninguna
Control tuna	Extracto cladodios de tuna 0,1 mL/día/20 días	ninguna
Experimental arándano 1	Ciclofosfamida 60 mg/kg intraperitoneal, única dosis	Extracto de fruto de arándano 0,1 mL/día/20 días
Experimental arándano 2	Extracto de fruto de arándano 0,1 ml por 20 días	Ciclofosfamida 60 mg/kg intraperitoneal, única dosis
Experimental tuna 1	Ciclofosfamida 60 mg/kg intraperitoneal, única dosis	Extracto de cladodios de tuna 0,1 mL/día/20 días
Experimental tuna 2	Extracto de cladodios de tuna 0,1 mL/día/20 días	Ciclofosfamida 60mg/kg intraperitoneal, única dosis

Tabla 2. Características químicas de los extractos de cladodios de *Opuntia ficus-indica* “tuna” y fruto de *Vaccinium corymbosum* “arándano”.

Parámetro	<i>V. corymbosum</i>	<i>O. ficus-indica</i>
pH	3,0	4,2
Sólidos solubles (Grado Brix)	10,2	3,0
Vitamina C (mg/100g)	44,3	5,6
Compuestos fenólicos o polifenoles (mg)	34,1	83,4
Capacidad antioxidante (mg)	790 903,1	31 180,4

Los extractos vegetales fueron administrados diariamente a las 8:00 horas utilizando una sonda orogástrica descartable (vía orogástrica), excepto en los grupos control negativo y positivo quienes no recibieron tratamiento con extractos. A todos los especímenes se le dio el mismo alimento balanceado y nutritivo a razón de 10 g una vez al día posterior al tratamiento correspondiente. El día anterior a la administración de sus tratamientos, aproximadamente a las 19:00 horas, se les retiró el agua y comida restante para el ayuno luego de 12 horas con agua ad libitum.

Medición de la genotoxicidad mediante el recuento de micronúcleos en eritrocitos de médula ósea

Una vez culminado la administración de los tratamientos, se procedió a la sedación y anestesia de los ratones con Halatal® y posterior extracción de médula ósea del fémur. La presencia de micronúcleos (MN) fue analizada en 1000 eritrocitos policromáticos (EPC) en portaobjetos codificados y el número de eritrocitos policromáticos micronucleados (EPCMN) fue determinado para cada animal¹⁹. Cabe mencionar que, la preparación de las láminas y su posterior lectura fueron cegadas a los operadores respectivos.

Análisis estadístico

Los datos se codificaron y registraron en una hoja de Microsoft Excel 2019 y se procesaron mediante el programa estadístico InfoStat/E. Se realizaron análisis descriptivos de cantidad de micronúcleos por grupo mediante el cálculo de la media como medida de tendencia central. El análisis comparativo para evaluar el efecto anti genotóxico de los extractos vegetales se realizó mediante la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis y test de Dunn para comparaciones múltiples. Se consideró significativo un valor de p menor de 0,05.

Aspectos éticos

La presente investigación se realizó considerando el principio de las tres erres de Russel y Bruch, donde se contempla el manejo del sufrimiento de los animales de experimentación reduciendo, reemplazando y refinando las técnicas de experimentación utilizadas. De igual forma se contemplaron los principios establecidos en la Directiva 2010/63/UE del Parlamento Europeo, relacionados con el cuidado y manejo de animales de laboratorio. Finalizado el trabajo de investigación los animales fueron sacrificados haciendo uso de pentobarbital sódico a una dosis de 100 mg/Kg de peso vivo. Cabe resaltar que, el protocolo fue revisado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación para Uso de Animales (CEIPUA), del Hospital Regional Lambayeque.

Resultados

En la tabla 2 se muestran las características químicas de los extractos probados, donde se observa un predominio de la tuna sobre el arándano en la concentración de compuestos fenólicos y polifenoles; mientras que en la capacidad oxidante hay una relación inversa. En cuanto a la evaluación de la actividad anti genotóxica, con base al conteo de hematíes micronucleados en los diferentes grupos, se observó que los valores más altos fueron en los grupos de control positivo y experimental tuna 1, ambos con un promedio de 8,38 y 11,0, respectivamente. Asimismo, los grupos con menor conteo de micronúcleos fueron el control negativo y el control arándano, ambos con 0,38 hematíes, y control tuna con 0,25 hematíes micronucleados en promedio (Tabla 3).

En la Tabla 4 se observa la comparación entre los grupos experimentales. Donde los grupos controles arándano y tuna tuvieron estadísticamente el mismo conteo de hematíes micronucleados respecto al control negativo, evidenciando que los extractos vegetales probados no producen genotoxicidad por sí mismos. Así también, el arándano mostró alta capacidad preventiva (ciclofosfamida al final) contra el daño genotóxico inducido por ciclofosfamida y en menor grado, eficacia reparativa

Tabla 3. Hematíes micronucleados en médula ósea de *Mus musculus* Balb/c según tratamiento en cada grupo experimental.

Grupos experimentales	N	Hematíes micronucleados / 1000	
		Conteo por animal	Promedio
Control negativo	8	0, 0, 1, 0, 0, 0, 1, 1	0,38
Control positivo	8	7, 8, 6, 11, 7, 6, 10, 12	8,38
Control arándano	8	0, 2, 0, 0, 1, 0, 0, 0	0,38
Control tuna	8	0, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 1	0,25
Grupo experimental arándano 1	8	2, 3, 2, 4, 3, 6, 6, 8	4,25
Grupo experimental arándano 2	8	5, 1, 1, 0, 1, 2, 1, 1	1,50
Grupo experimental tuna 1	8	10, 12, 11, 11, 13, 10, 11, 10	11,00
Grupo experimental tuna 2	8	4, 2, 4, 5, 6, 4, 4, 2	3,88

(ciclofosfamida al inicio). Por otro lado, el extracto de tuna también mostró eficacia preventiva, aunque en menor grado que el arándano. El extracto de tuna no tuvo eficacia reparativa contra el daño genotóxico inducido por ciclofosfamida.

Discusión

Actualmente se ha puesto mucho interés en encontrar medicamentos más eficaces contra el cáncer, enfocándose como alternativa en plantas que puedan contener moléculas o grupos de moléculas con potencial anticancerígeno²⁰. Asimismo, un grupo de plantas ampliamente estudiadas con potencial antioxidante dietético pueden prevenir los efectos adversos de especies reactivas de oxígeno sobre los sistemas orgánicos²¹. En este grupo se encuentra el arándano (*V. Corymbosum*), fruto rojo con alto contenido de antioxidantes (24 mg/70 g), y de 2 a 11 veces más que otros frutos²². Por otro lado, los cladodios de tuna (*O. ficus-indica*), también contienen componentes de efecto antioxidante (12,2 –17,3 mg/100g), pero sus concentraciones tienden a disminuir con la maduración²³. Los componentes y capacidad antioxidante encontrados en los extractos de especímenes evaluados en este estudio concuerdan con la teoría existente.

Por otra parte, la administración controlada de ambos extractos en los animales de experimentación no evidenció daño genotóxico según el conteo de hematíes micronucleados de médula ósea, lo que evidencia que estos extractos son seguros a la dosis evaluada. Estos resultados se explican, primero debido a que estos vegetales forman parte de la dieta humana o de la medicina tradicional en varias poblaciones²⁴; y segundo, debido a sus diversos componentes activos, entre los que destacan lo de efecto antioxidante (fenólicos, polifenólicos, flavonoides, vitamina C, entre otros)^{25,26}. Además, no se ha reportado hasta ahora componentes tóxicos en el fruto de arándano, todo lo contrario, se ha reportado compuestos antitóxicos como los fenólicos (ácidos fenólicos, etilbenos y flavonoides), vitamina C, tocoferol, entre otros^{24,27}.

Tabla 4. Comparaciones múltiples de los rangos del conteo de hematíes micronucleados en médula ósea de *Mus musculus* Balb/C según tipo de extracto y exposición a ciclofosfamida

Grupo experimental	Ciclofosfamida	Rangos	Valor p*	Dif.**
Control tuna	No	13,1	<0,001	a
Control arándano	No	14,2		a
Control negativo	No	14,9		a
Experimental arándano 2	Final	25,7		a
Experimental tuna 2	Final	39,4		b
Experimental arándano 1	Inicial	40,7		b
Control Positivo	Inicial	53,9		c
Experimental Tuna 1	Inicial	59,9		c

Asimismo, en los cladodios de tuna tampoco se ha reportado componentes tóxicos, pero se conoce que son fuente de carbohidratos, ácido ascórbico, hierro, calcio y potasio^{23,28}.

En cuanto a la eficacia anti genotóxica, el arándano demostró actividad preventiva frente a la genotoxicidad posterior inducida por ciclofosfamida; por cuanto los recuentos de hematíes micronucleados fueron similares a los observados en los controles negativos (no expuestos a ciclofosfamida). Estos hallazgos concuerdan con lo observado por Menéndez²⁹, donde evaluó las propiedades radio-protectoras del arándano en relación con el daño genético inducido por rayos X. Concluyendo que la ingesta diaria con arándano ejerce una acción radioprotectora y puede constituir una alternativa para atenuar los efectos adversos en una radioterapia, optimizando así la calidad de vida de un paciente oncológico. Asimismo, el arándano también demostró actividad anti genotóxica reparativa frente al daño previo inducido por ciclofosfamida, pero en menor grado que su actividad preventiva.

Por otro lado, en cuanto al extracto de cladodios de tuna, se observó que estos tuvieron eficacia preventiva contra el daño genotóxico posterior inducido por ciclofosfamida, pero menor en comparación al observado en el arándano. Este hallazgo se explicaría debido a que los cladodios de tuna tienen poder antioxidante y vitamina C, pero en menores concentraciones en comparación al fruto del arándano, e incluso al fruto de la misma tuna²². Sin embargo, no se demostró eficacia reparativa de los extractos de tuna frente al daño genotóxico previo por ciclofosfamida. Por tanto, el extracto de cladodios de tuna podría considerarse una alternativa preventiva ante el daño genético producido por sustancias tóxicas^{30,31}.

Este estudio presentó como limitación la dificultad para extraer las muestras de médula ósea de los animales de experimentación, pudiendo incorporarse un sesgo de medición por la calidad de las láminas preparadas. Se reconoce como fortaleza el diseño controlado, aleatorizado y cegado del estudio, lo que permitió evaluar la causalidad del evento.

Se concluye que los extractos de cladodios de *Opuntia ficus-indica* "tuna" y del fruto de *Vaccinium corymbosum* "arándano", son seguros y demostraron eficacia anti genotóxica preventiva frente al daño inducido por ciclofosfamida en *Mus musculus* Balb/c. Siendo la eficacia preventiva del arándano superior al de la tuna, y el único que demostró eficacia anti genotóxica reparativa.

Finalmente, se recomienda evaluar la eficacia preventiva y reparativa del extracto del arándano en diferentes concentraciones con la finalidad de establecer la concentración mínima eficaz. Asimismo, se sugiere evaluar la capacidad reparativa anti genotóxica del fruto y cladodios jóvenes de tuna.

Agradecimiento

A la Universidad de San Martín de Porres por el apoyo financiero, Dirección de Investigación del Hospital Regional de Lambayeque por el apoyo logístico e infraestructura para la ejecución y a Darwin León Figueroa, estudiante de Medicina por su colaboración en la recolección de datos.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

- Izquierdo-Vega JA, Morales-González JA, Sánchez-Gutiérrez M, Betanzos-Cabrera G, Sosa-Delgado SM, Sumaya-Martínez MT, Morales-González Á, Paniagua-Pérez R, Madrigal-Bujaidar E, Madrigal-Santillán E. Evidence of Some Natural Products with Antigenotoxic Effects. Part 1: Fruits and Polysaccharides. *Nutrients*. 2017;9(2):102. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu9020102>
- Jabber A, Al-Shawi NN, Hasan AF. Evaluation of the Possible Protective Effect of Fisetin against Cyclophosphamide-induced Genotoxicity in Bone Marrow and Spleen Cells of Male Rats. *International Journal of Drug Delivery Technology*. 2023;13(2):468-473. Disponible en: DOI: 10.25258/ijddt.13.2.03
- Sommer S, Buraczewska I, Kruszewski M. Micronucleus Assay: The State of Art, and Future Directions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(4):1534. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms21041534>
- International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Cancer Today. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020 [Internet]. Lyon, France: IARC/WH. 2022. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home> [citado 10 de octubre de 2023]
- Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Cáncer en el Perú según resultados de la vigilancia epidemiológica, año 2021. *Boletín Epidemiológico del Perú* SE 05-2022 (del 30 de enero al 5 de febrero del 2022). 2022. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/boletin/boletin_20225_24_202501_4.pdf
- OECD. Test No. 474: Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test, OECD Guideline for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris. 2016. Disponible en: <https://doi.org/10.1787/9789264264762-en>
- Gamal-Eldeen AM, Agwa HS, Zahran MA-H, Raafat BM, El-Daly SM, Banjer HJ, Almeahmadi MM, Alharthi A, Hawsawi NM, Althobaiti F, Abo-Zeid MAM. Phthalimide Analogs Enhance Genotoxicity of Cyclophosphamide and Inhibit Its Associated Hypoxia. *Frontiers in Chemistry*. 2022;10:890675. Disponible en: doi: 10.3389/fchem.2022.890675.
- Khodeer DM, Mehanna ET, Abushouk AI, Abdel-Daim MM. Protective Effects of Evening Primrose Oil against Cyclophosphamide-Induced Biochemical, Histopathological, and Genotoxic Alterations in Mice. *Pathogens*. 2020;9(2):98. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/pathogens9020098>
- Castañeda-Yslas IY, Torres-Bugarín O, García-Ramos JC, Toledano-Magaña Y, Radilla-Chávez P, Bogdanchikova N, Pestryakov A, Ruiz-Ruiz B, Arellano-García ME. AgNPs Argovit™ Modulates Cyclophosphamide-Induced Genotoxicity on Peripheral Blood Erythrocytes In Vivo. *Nanomaterials*. 2021;11(8):2096. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nano11082096>
- da-Silva CJ, Espindola-Vieira M, dos-Santos-Rodrigues A, Figueira-Pinto L, Fábregas-Bonna IC, Demarque KC, Amaral-Kuzel MA. Effect of ultra-diluted nux vomica and cyclophosphamide solutions on the genotoxicity of allopathic cyclophosphamide. *Braz. J. Vet. Med.* 2021;43(1):e000620. Disponible en: <https://doi.org/10.29374/2527-2179.bjvm000620>
- Mišík M, Nersesyan A, Ferik F, Holzmänn K, Krupitza G, Herrera Morales D, Staudinger M, Wultsch G, Knasmueller S. Search for the optimal genotoxicity assay for routine testing of chemicals: Sensitivity and specificity of conventional and

- new test systems. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2022;881:503524. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2022.503524>
12. Lyubitelev A, Studitsky V. Inhibition of Cancer Development by Natural Plant Polyphenols: Molecular Mechanisms. *Int. J. Mol. Sci*. 2023;24(13):10663. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms241310663>
13. Kazmierczak T, Bonarska-Kujawa D, Meczarska K, Cyboran-Mikołajczyk S, Oszmianski J, Kapusta I. Analysis of the Polyphenolic Composition of Vaccinium L. Extracts and Their Protective Effect on Red Blood Cell Membranes. *Membranes*. 2023;13(6): 589. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/membranes13060589>
14. Fauzi A, Pamungkas AF, Titisari N, Noviatr A, Permata FS. Inflammatory mediator responses of Vaccinium corymbosum extracts on the streptokinase induced acute glomerulonephritis in rats. *Journal of Experimental Biology and Agricultural Sciences*. 2022;10(5):1093-1099. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.18006/2022.10\(5\).1093.1099](http://dx.doi.org/10.18006/2022.10(5).1093.1099)
15. Hornedo-Ortega R, Cătunescu GM, Garcia-Parrilla MC, Troncoso AM, Cerezo AB. Blueberry anthocyanins: Profile, metabolism, and biological activity. En: *Blueberries: Nutrition, Consumption and Health*. 2021;157-198. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85111413758&partnerID=40&md5=021b76ed7994f95cd464d0d529ab5a>
16. Madrigal-Santillán E, Portillo-Reyes J, Madrigal-Bujaidar E, Sánchez-Gutiérrez M, Mercado-Gonzalez PE, Izquierdo-Vega JA, Vargas-Mendoza N, Álvarez-González I, Fregoso-Aguilar T, Delgado-Olivares L, et al. *Opuntia* genus in Human Health: A Comprehensive Summary on Its Pharmacological, Therapeutic and Preventive Properties. Part 1. *Horticulturae*. 2022;8(2):88. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/horticulturae8020088>
17. Han EH, Lim MK, Lee SH, Rahman MM, Lim YH. An oral toxicity test in rats and a genotoxicity study of extracts from the stems of *Opuntia ficus-indica* var. *saboten*. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2019;19(1):31. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2442-7>
18. Dormousoglou M, Efthimiou I, Antonopoulou M, Dailianis S, Herbst G, Vlastos D. Phytochemical Analysis and Genotoxicological Evaluation of Prickly Pear Peel Extracts. *Plants*. 2023;12(7):1537. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/plants12071537>
19. Gris J, Dragonetti M, Fernández B, Sicarti S. Evaluación del potencial mutagénico de Piroxicam, meloxicam y precursores mediante el ensayo de Micronúcleos in vivo. *Inf. tecnol*. 2008;19(6):83-88. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0718-07642008000600009&script=sci_abstract
20. Vidal-Gutiérrez M, Torres-Moreno H, Velázquez-Contreras CA, Rascón-Valenzuela LA, Robles-Zepeda RE. Actividad antioxidante y antiproliferativa de seis plantas medicinales del noroeste de México. *Biocencia* [Internet]. 2020;22(3):40-45. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-14562020000300040&lng=es. [citado 2023 Oct 31]
21. Patthamakanokporn O, Puwastien P, Nitithamyong A, Sirichakwal P. Changes of antioxidant activity and total phenolic compounds during storage of selected fruits. *J Food Composition Analysis*. 2008;21:241-8. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/222427890_Changes_of_antioxidant_activity_and_total_phenolic_compounds_during_storage_of_selected_fruits
22. Coronado H Marta, Vega y León Salvador, Gutiérrez T Rey, Vázquez F Marcela, Radilla V Claudia. Antioxidantes: perspectiva actual para la salud humana. *Rev. chil. nutr.* [Internet]. 2015;42(2): 206-212. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182015000200014&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182015000200014>. [citado 2023 Oct 31]
23. Barazarte H, Terán Y, D'Aubeterre R, Pérez L, Garmendia C, Moreno I, Rodríguez E, Pacheco D, Colmenares C, Sánchez-Urdaneta AB. Características físicas y químicas de cladodios de *Opuntia ficus-indica* (L.) Mill. *Rev. Fac. Agron. (LUZ)* [Internet]. 2017;34(2):175-86. Disponible en: <https://produccioncientificaluz.org/index.php/agronomia/article/view/27227> [cited 2024May22]
24. Luján-Benites M, Maraza-Rodriguez Y, Medina-Paz J, Mejía-Villanueva D, Valladolid-Alzamora J. Efectos beneficiosos del consumo de arándanos para la prevención de trastornos metabólicos adquiridos. *Rev Med Trujillo* [Internet]. 2022;17(3):115-20. Disponible en: <https://revistas.unitru.edu.pe/index.php/RMT/article/view/4864> [citado 22 de mayo de 2024]
25. Madrigal-Bujaidar E, Cerón-Montes GI, Reyes-Miranda J, Vergara-Hernández E, Álvarez-González I, Morales-Ramírez ÁDJ et al. Structural, luminescence and geno/cytotoxicity study of carbon dots derived from: *Opuntia ficus-indica* (L.) Mill. *New Journal of Chemistry*. 2020;44(3):942-950. Disponible en: doi: 10.1039/c9nj03771c
26. Huilca-Villagomez S. Polifenoles del arándano, arma natural contra las enfermedades bucales: Polyphenols from blueberry, natural weapons against oral diseases. *EOUG* [Internet]. 2023;6(2):51-62. Disponible en: <https://revistas.ug.edu.ec/index.php/eoug/article/view/1905> [citado 31 de octubre de 2023]
27. García-Rubio JC, Ciordia AM, García G. "El cultivo del arándano". Ed. KRK. Serida. 2007. Disponible en: https://cdn.blueberriesconsulting.com/2015/07/pdf_000119.pdf
28. Coronado H, Vega M, Salvador L, Gutiérrez T, Vázquez FM, Radilla VC. Antioxidantes: perspectiva actual para la salud humana. *Rev. chil. nutr.* [Internet]. 2015;42(2):206-212. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182015000200014&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182015000200014> [citado 2023 Oct 31]
29. Menéndez MC, Córdoba EE, Contardi M, Güerci AM. Evaluación de los arándanos como radioprotectores potenciales. *Perspect Nut Hum* [Internet]. 2015;17(1):11-19. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-41082015000100002&lng=en. <https://doi.org/10.17533/udea.penh.v17n1a02> [cited 2024 May 22]
30. Guevara J. Efectos biofuncionales del Nopal y la Tuna. *Rev. Hort*. 2019;1-9. Disponible en: http://www.horticom.com/revistasonline/horticultura/rhi71/cientifico_rhi71.pdf
31. Alimi H, Hfaiedh N, Bouoni Z, Sakly M, Rhouma B. Evaluation of antioxidant and antiulcerogenic activities of *Opuntia ficus indica* f. *inermis* flowers extract in rats. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2011;32(3):406-416. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22004960/>