



Inflorescencia *Bixa Orellana* L.

## ACHIOTE

---

### **Nombre Científico**

*Bixa orellana* L.

### **Sinonimia**

*Bixa odorata* Ruiz & Pav. ex G. Don.

### **Nombres Comunes** †

Achiote, Achote, Achote Amarillo, Abujo, Abujo-Majaricke, Acosi (v. Andoki), Aciote, Acafrán, Achi-huiti, Achiotillo, Aisiri (v. Chontaquiرو), Anate, Annatto (Ingles), Anate, Anotto, Apijiri (v. Piro), Apo'E (v. Ese'ejá), Apisiri (v. Chontaquiرو), Aroto, Atase (v. Shipibo), Attalo, Axuty, Bijo, Bija (Cuba), Bixa, Bayo-Bosa, Blanco, Carayurú, Changarica, Dee-tane (v. Ticuna), Colorado, Ejuselma (v. Karijona), Gapýru (v. Piro, Yine), Huantura, Ipak (v. Awajun), Ipiácu (v. Jibaro), Joshin Mashe (v. Shipibo-Conibo), Kachapo (v. Candoshi), Kuswé (Surinam), Lipstick tree (Inglés), Masce (v. Conibo), Maxe (v. Cashibo), Mashe (v. Shipibo-Conibo), Mashu (v. Amahuaca), Manso de Casa (Centro América), Mantoro (v. Huachipaeri), Mosegneu, May-Sá (v. Tukano), Muhubasa (Río Eno Siona), Ñoñoonya (v. Ocaína), Onoto, Onotillo (venezuela), Orenetto Y Orlean (Europa), Potsoti (v. Matsigenka), Pototsi, Potsote, Pottsote (v. Campa), Puchote, Puchoti (v. Antis), Paipai (Guajira), Pirrimapa (Amazona, Caquetá, Guainía y Vaupés), Rucu (v. Cocama), Roukou (Guayana Francesa), Sacha Achote, Shambre, Shambu, Shambu Huayo, Shambu Quiro, Shambu Shambu, Su-Nyo-Bosa (Río Eno-Secoya), Tuk-dará (Frontera Colombo-venezolana), Urcu, Urcu Achiote, Urucum, Uñaño, Urucurana (Amazonas, Caquetá, Guainía y Vaupés), Urucú, Uru-ura (Brasil), Uxta (v. Ticuna), vehimi (v. Yura Caré), Yetsop (v. Amuesha), Yobsaani (v. Candoshi) .

---

† Los nombres comunes se presentan en orden alfabético.

## **Clasificación Taxonómica<sup>‡</sup>**

**Orden:** Malvales

**Familia:** Bixaceae

**Género:** *Bixa*

**Especie:** *Bixa orellana* L.

## **PARTE UTILIZADA**

Las partes utilizadas son: las hojas y semillas de la *Bixa orellana* L.

## **USOS TRADICIONALES**

Las hojas se aplicaban como cataplasma para aliviar el dolor de cabeza y la decocción en gárgaras para los males de garganta. Tradicionalmente la pulpa se aplica sobre las quemaduras, para impedir la formación de ampollas y llagas. También se utiliza la semilla como antídoto para el envenenamiento por *Manihot esculenta* (yuca o yuca brava o yuca amarga o yucca agria). Existen referencias de que se usó para evitar las cicatrices que deja la viruela en la epidermis, con magnífico resultado (1908-1910 en Guatemala).

Los curanderos de la Amazonía y las comunidades indígenas lo utilizan en prácticas culturales, la pintura obtenida de las semillas la aplican en la fontanela de los lactantes, mezclada con la resina de “caucho-masha” (*Sapium marmieri*) para protegerlos contra el susto y los espíritus del bosque y de los ríos. Los Matsigenka y los Shipibo-Conibo hacen baños con el “Achiote” para evitar que los deudos de un pariente fallecido “sean cutipados” por los aires del occiso.

Algunos curanderos de la Amazonía peruana colocan el jugo de las hojas frescas exprimidas del Achiote en los ojos, para la inflamación e infección; para la epilepsia, el jugo es utilizado en combinación con doce frutas y tomado dos veces diariamente por cinco días. El achiote es usado por los curanderos como un antídoto para las mordeduras de serpientes y se cree que las semillas son un expectorante, mientras se piensa que las raíces ayudan en la digestión y suprimen la tos. Asimismo, el Achiote tradicionalmente ha sido utilizado para desórdenes de la próstata e inflamaciones internas, hipertensión arterial, colesterol elevado, cistitis, obesidad, insuficiencia renal y para eliminar ácido úrico. Los Cojedes (Venezuela) usan la infusión de las flores para estimular los intestinos, así como también para evitar la flema en los recién nacidos.

De acuerdo a un estudio basado en entrevistas etnobotánicas llevadas a cabo desde 1996-2000 en Trinidad y Tobago, se halló que la *Bixa orellana* es utilizada para la

---

<sup>‡</sup> Sistema de clasificación taxonómica: APG ( Angiosperm Phylogeny Group)

*Diabetes mellitus* y la ictericia (Lans C., 2006). Se podrían mencionar otros usos del Achiote como: astringente, febrífugo, antidisentérico, diurético, afrodisíaco y para el tratamiento de enfermedades venéreas, erisipelas, fiebres intermitentes y otras afecciones. Estas evidencias de uso tradicional han sido un paso preliminar para garantizar la efectividad y la seguridad del Achiote, así como servir de sustento para los ensayos clínicos y como información de sus propiedades terapéuticas.

En la actualidad, dentro de los usos medicinales de la *Bixa orellana* podemos mencionar su uso como antídoto contra la *Manihot esculenta* (yuca o yuca brava o yuca amarga): se come el fruto o toma la infusión de fruto y semillas; como antiemético (contra los vómitos de sangre), se recomienda tomar el líquido de las hojas machacadas; como antidiarréico: se toma este líquido o la infusión de las hojas o semillas; como hemostático, contra la hemorroides, contra la angina, contra los abscesos y como cefalálgico se aplica la pasta de las hojas machacadas en la frente y sienes; malestares de la garganta, afecciones respiratorias (tos, bronquitis): se toma la infusión de las hojas y semillas; malestares del hígado: se usan las semillas y el colorante, se sugiere tomar el cocimiento de los cogollos; dolores renales: cocción de las hojas; inflamaciones dérmicas y vaginales: aplicar la maceración acuosa de las hojas; contra la malaria: tomar el cocimiento de la raíz. Asimismo, la *B. orellana* se usa como: cicatrizante, antihipertensivo, cardiotónico, diurético, repelente de insectos, antipirético, depurativo, digestivo, expectorante, sedante, antiséptico vaginal, y para la lepra, hepatitis, quemaduras, acarosis (caracha) y amigdalitis, entre otros.

El Achiote, también es conocido por sus usos como: alimento y condimento; colorante de alimentos, de cosméticos, pinturas, ceras y para trabajos de artesanía; como madera, en algunos trabajos de carpintería; para confeccionar la punta de las flechas (Amahuacas); y como sahumero de las hojas para evitar sueños eróticos (Shipibos).

## **CONSTITUYENTES QUIMICOS**

En el Achiote se han identificado treintaicinco componentes de los cuales acetato de (Z-E)-farnesilo (11,6%), acetato de occidentalol (9,7%), espatulenol (9,6%), ishwarane (9,1%), bixina y norbixina son los mayores constituyentes (Fig. 1). La cantidad total de bixina y norbixina varía significativamente; los valores comunes son de 2-5%, pero el contenido podría alcanzar sobre los 7% del peso seco de las semillas. La bixina es la forma cis- del monometil éster del ácido carotenoide carboxílico, se encuentra en la pulpa que envuelve las semillas, pudiendo llegar hasta un 3% de su peso.

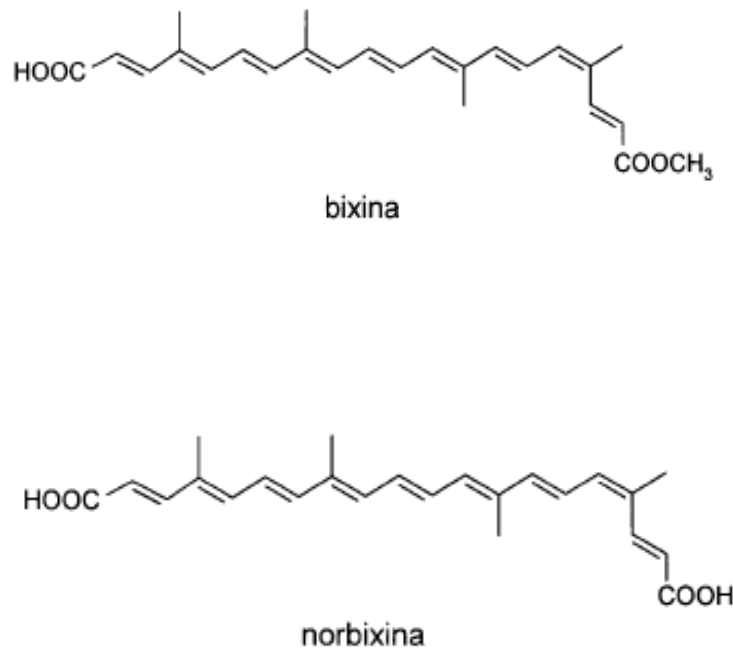


Fig.1. Estructura de la Bixina y la Norbixina

Otros constituyentes del Achiote incluyen: acetona, achiotina, ácido tomentósico, carotenoides, un metil éster, trans-bixina, apocarotenoides, y orelina (Morrison E. y col., 1991; Schneider W., 1965). Además de estos compuestos, el Achiote tiene reportado en su contenido, un cuerpo de terebintinos y un ácido graso.

En las hojas encontramos: Bixageneno, ishwarano (aceite esencial) entre otros mono y sesquiterpenos; flavonoides: 7-bisulfato de apigenina, 7- bisulfato de luteolina, 8-bisulfato de hipolaetina, glucósido de apigenina, bisulfato de apigenina, hipoaletina, cosmosiina, entre otros como: flavonas, antocianidinas y sesquiterpenlactonas (Ramírez T., 2001); carotenoides: bixina, norbixina, orelina,  $\beta$ -caroteno, criptoxantina, metilbixina, zeaxantina, luteína; ácido tomentósico; vitaminas (A, B, y C); proteínas; azúcares; celulosa; grasas; calcio, fierro y fósforo; diterpenos: farnesilacetona, geraniol, geranil formato, alcaloides (vestigios), ácido gálico (benzenoide) y ácido alfitólico.

En las semillas encontramos: carotenoides expresados como provitamina A (1 000 -2 000 U.I./g de semilla seca), entre ellos destacan: bixina, betabixina, metilbixina, norbixina, orelina, zeaxantina,  $\beta$ -caroteno, luteína y criptoxantina; también contienen bixinato de sodio, achiotina, ácido tomentósico, pectinas, proteínas, taninos, y un hidrocarburo sesquiterpénico, ishwarane (esencia floral de las semillas). Las semillas también contienen sílica, potasa, un alto contenido de fósforo y bajo de calcio; un alto contenido de proteínas, el cual incluye niveles adecuados de triptófano y lisina, pero bajos niveles de metionina, isoleucina, leucina, fenilalanina y treonina.

## FARMACOLOGIA EXPERIMENTAL

### Ensayos *in vitro*:

#### *Propiedades antimicrobianas:*

Los extractos de varias partes de la planta de *Bixa orellana* también han demostrado *in vitro* tener propiedades antimicrobianas. En un estudio basado en los usos populares de esta especie en Guatemala, se demostró que el extracto alcohólico al 50% de la corteza de *B. orellana* tiene actividad contra *Neisseria gonorrhoea* (Cáceres A. y col., 1995). Por otro lado, el extracto metanólico de las hojas mostró actividad antibacteriana contra agentes causantes de la diarrea y disentería, incluyendo *Shigella dysenteriae* (Shilpi J. y col., 2006). En otro estudio, los extractos de Achiote han demostrado tener un efecto inhibitorio sobre *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens* y *Staphylococcus aureus*, con CMI's de 0,08; 0,31; y 0,16% (v/v) y diámetros de inhibición de 9 a 10, 12 a 13, y 15 a 16mm, respectivamente, y a una concentración de 0,63% (v/v) inhibió el crecimiento de *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus casei subsp. casei*, *Lactococcus lactis* y *Paenibacillus polymyxa*. Los CMI's para *Listeria monocytogenes* y *Enterococcus durans* fueron 1,25 y 2,5% (v/v), respectivamente. No se detectó ninguna actividad contra *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium bifidum*, levaduras o bacterias gran-negativas seleccionadas.

También se ha encontrado que los extractos diluidos de las hojas muestran una actividad máxima contra *Bacillus pumilus* en comparación con los extractos de raíces e hipocótilos, siendo las zonas de inhibición a concentraciones de 16 y 24 mg/mL, respectivamente (Castello M. y col., 2002). Según la medicina tradicional colombiana, *B. orellana* también es utilizada para tratar enfermedades de origen microbiano; por lo tanto, se utilizaron extractos etanolicos, hexánicos y acuosos para demostrar esta actividad, usando el método modificado de *Well* de difusión en agar y como controles positivos: Sulfato de gentamicina (1,0 µg/mL), clindamicina (0,3 µg/mL) y nistatina (1,0 µg/mL). Según los resultados, *Bixa orellana* tiene bajos niveles de CMI contra *Escherichia coli* (0,8 µg/mL) comparado a gentamicina sulfato (0,98 g/mL); a pesar de que *Bixa orellana* L presentó un mejor CMI contra *Bacillus cereus* (0,2 µg/mL) que la gentamicina sulfato (0,5 µg/mL). En conclusión este estudio *in vitro* corroboró su actividad antimicrobiana; sin embargo, fue inefectivo contra *Streptococcus beta hemolyticus* y *Pseudomonas aeruginosa* (Rojas J. y col., 2006).

Estos estudios muestran que *Bixa orellana* L. podría ser un recurso natural con un gran potencial para la búsqueda de nuevos agentes antimicrobianos.

#### *Propiedades antioxidantes:*

Se encontró que el extracto de Achiote tiene carotenoides con actividad antioxidante; por ejemplo, se ha evaluado los efectos de la norbixina sobre la lesión de las células de *Escherichia coli* DNA-inducido por radiación ultravioleta, peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) y aniones superóxidos, y se encontró que la norbixina protege a las células contra estos agentes, incrementando su sobrevivencia en por lo menos 10 veces. También se ha encontrado que tiene propiedades antimutagénicas con un máximo de inhibición de la actividad mutagénica H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-inducida de 87%, según la prueba de mutagenicidad en salmonella (Júnior A. y col., 2005). Por otro lado, el extracto metanólico de las hojas de *Bixa orellana* L mostró un IC<sub>50</sub>=22,36 µg/mL en la prueba de DPPH, es decir mostró una actividad atrapadora de radicales libres (Shilpi J. y col., 2006).

#### *Propiedades antileishmánica y antifúngica:*

La actividad antileishmánica y antifúngica de 24 extractos metanólicos de plantas, todas ellas usadas en la medicina tradicional brasileña para el tratamiento de varias infecciones y desórdenes inflamatorios, fueron evaluados contra formas promastigotes de dos especies de *Leishmania* (*L. amazonensis* y *L. chagasi*) y dos hongos (*Candida albicans* y *Cryptococcus neoformans*). *Bixa orellana*, *O. gratissimum* y *Syzygium cumini* mostraron un CMI de 0,078 mg/mL, es decir una mejor actividad contra *C. neoformans* (Braga F. y col., 2007).

#### *Actividad antiveneno:*

En ratones estudiados, el extracto de hojas y ramas de *Bixa orellana* mostró una actividad antiveneno poderosa para *Bothrops asper venom* y *Bothrops atrox venom*. Por ejemplo, en uno de los estudios realizados en Antioquía y Chocó (Colombia), el extracto de las hojas y ramas de *B. orellana* demostró su capacidad neutralizante en un 100%, con seis dosis mínimas hemorrágicas (10 µg) de *venom* inyectadas en ratones (18-20 g), contra el efecto hemorrágico de *Bothrops atrox venom* (Otero R., 2000).

#### *Actividad de Inhibición del COX:*

En un estudio *in vitro*, la bixina aislada de *Bixa orellana* mostró propiedades de inhibición del COX-1 y COX-2.

#### *Propiedades inductivas del Citocromo P-450 1A1:*

En estudios *in vitro* en ratas, el Achiote mostró propiedades CYP1A1- inducidas. Para determinar los efectos del extracto de Achiote (28% bixina) y bixina (95% pura) sobre las monooxigenasas de hígado de rata, ratas adultas hembras Wistar fueron tratadas con dosis diarias de Achiote de 250 mg/kg peso corporal (aproximadamente 70 mg bixina/kg

peso corporal), bixina (250 mg/kg peso corporal) o el vehículo solamente (aceite de maíz, 3,75 g/kg peso corporal) por cinco días consecutivos, o no fueron tratadas (control no tratadas). Los resultados sugieren que otros constituyentes del Achiote además de la bixina son responsables de la inducción de la CYP1A, puesto que la bixina, por si sola, demostró ser un débil inductor de la CYP1A (De-Oliveira A. y col., 2003).

#### *Actividad anticarcinogénica / anticlastogénica*

En dos estudios realizados *in vivo* e *in vitro* en animales, se han encontrado efectos anticarcinogénicos del Achiote por la dieta. En uno de los estudios se investigó los efectos carcinogénico y anticarcinogénico del Achiote dietario en hígado de ratas Wistar usando focos de glutatión-s-transferasa preneoplásica (GST-P) y biomarcadores para el análisis de lesiones en el DNA. El Achiote conteniendo 5% de bixina, fue administrado en la dieta, continuamente durante dos semanas antes, a concentraciones de 20, 200, y 1000 ppm (0,07; 0,80 y 4,23 bixina/kg. peso/día, respectivamente), u ocho semanas después del tratamiento con dietilnitrosamina-DEN (200 mg/kg. peso i.p.) para evaluar su efecto mediante el bioensayo de carcinogénesis de hígado a término medio. Se usó el ensayo cometa para investigar la modificación potencial del Achiote ((20 mg/kg/peso corporal) sobre la lesión DEN-DNA inducido. Los resultados mostraron que el Achiote no es genotóxico ni carcinogénico a las más altas concentraciones probadas (1 000 ppm); asimismo, se observó que no hubo efectos protectores tanto en el desarrollo de focos GST-P como en el ensayo cometa. En conclusión, a tales condiciones experimentales el Achiote no mostró efecto hepatocarcinogénico o modificación potencial por la lesión DEN-DNA inducido ni foco preneoplásico en hígado de rata (Agner A. y col., 2004).

En el segundo estudio, se evaluó la actividad del Achiote en la formación de focos de cripta aberrantes (FCA) inducida por dimetilhidrazina (DMH) en colon de rata. Usando el ensayo cometa, se investigó los efectos del Achiote sobre la lesión DNA-DMH inducido. Ratas macho Wistar fueron inyectadas con DMH (40 mg/kg. peso.) dos veces a la semana por dos semanas para inducir los FCA; del mismo modo, recibieron dietas experimentales, por cinco semanas antes (pre-tratamiento), conteniendo 20, 200 y 1 000 ppm de Achiote; cuatro horas antes al sacrificio, los animales recibieron una inyección sub cutánea de DMH (40 mg/kg. peso). En ambos casos, las ratas fueron sacrificadas a la 5ta. semana. Bajo tales condiciones, la administración dietaria de 1 000 ppm de Achiote no indujo lesión en el DNA de la sangre y del colon ni en los focos de cripta aberrantes en colon distal de rata. Por el contrario, el Achiote inhibió satisfactoriamente el número de criptas/colon (animal), pero no la incidencia de DMH-FCA inducida. Sin embargo, no se observó ningún efecto antigenotóxico en las células del colon. Estos hallazgos sugieren que el Achiote no ha tenido un efecto significativo en la etapa de

iniciación de la carcinogénesis pero tampoco moduló la proliferación celular tardía (Agner A. y col., 2005).

En un estudio *in vitro*, la bixina aislada de la *Bixa orellana* mostró a concentración dependiente una inhibición del crecimiento de células tumorales MCF-7 (mama), HCT-116 (colon), AGS (estómago), CNS (Sistema Nervioso Central), y NCI-H460 (pulmón).

En cultivos de linfocitos humanos se evaluó el efecto anticlastogénico de la bixina sobre el daño cromosomal inducido por el cisplatino o cis-diaminodicloroplatino (II) (CDDP) y se investigó la habilidad de la bixina como un tipo de carotenoide para inducir aberraciones cromosomales. Para ello, muestras de sangre humana fueron obtenidas de 06 voluntarios saludables, no fumadores; dos mujeres y cuatro varones en las edades de 18-35 años. Las concentraciones de bixina (1,0; 2,5; 5,0 o 10 µg/mL) probados en combinación con cDDP establecieron las bases de las medidas del índice mitótico (IM). Los cultivos simultáneamente tratados con bixina y cDDP mostraron una disminución estadísticamente significativa en el total de aberraciones cromosomales y metafases aberrantes. Los resultados mostraron que la bixina podría tener acción como antioxidante por atrapar a los radicales libres generados por cDDP, estos resultados sugieren que los carotenoides dietarios podrían actuar como agentes protectores contra los efectos clastogénicos de los agentes antitumorales. Sin embargo, son necesarios otros estudios para elucidar el mecanismo de acción de la bixina antes de su uso terapéutico (Antunes L. y col., 2005).

#### *Otros:*

El extracto de de *Bixa orellana* L., mediante la prueba de inhibición de la polimerización del heme (HPIA, de las siglas en inglés: Heme Polymerization Inhibitory Activity) demostró su capacidad para inhibir la polimerización de la hematina: más del 70 % de inhibición de la polimerización de hematina a 2,5 mg/mL (Baelmans R. y col., 2000).

#### **Ensayos *in vivo*:**

##### *Actividad Antidiarréica:*

El extracto metanólico de hojas de *Bixa orellana* L. se sometió a ensayos de actividad antiadiarreica a las dosis de 125, 250 y 500 mg/kg de peso corporal en ratones con inducción de diarrea por aceite de ricino, observándose una reducción significativa del número total de deposiciones fecales (Shilpi J. y col., 2006).



### *Actividad Hiperglicemiante / Hipoglicemiante:*

Al evaluar la toxicidad del extracto de Achiote (conteniendo 50% de norbixina) en ratones y ratas después de 21 días de ingestión, se observó que había un efecto marcado de la norbixina sobre la glicemia en ambas especies de roedores. En ratas, la norbixina indujo hiperglicemia en un rango de 26,9% a 52,6% ((8,5 y 74 mg/kg norbixina, respectivamente) por encima de los niveles de control. En ratones, la norbixina indujo hipoglicemia en el rango de 14,4% a 21,5% (0,8 y 66 mg/kg norbixina, respectivamente) sobre los niveles de control. Ratas y ratones tratados con Achiote mostraron hiperinsulinemia e hipoinsulinemia, respectivamente, indicando que las células beta pancreáticas fueron funcionales. Sin embargo, deberían realizarse otros estudios para entender la transformación biológica de la norbixina en dos especies similares de roedores (Fernandes A. y col., 2002).

Del mismo modo, estudios preliminares han demostrado que el extracto de Achiote muestra actividad hiperglicémica o hipoglicémica en perros dependiendo como estos hayan sido manipulados. Por ejemplo, en perros Mongrel anestesiados se administró trans-bixina como sustancia aislada y purificada del extracto de las semillas del Achiote, induciendo hiperglicemia, posiblemente por daño al retículo mitocondrial y endoplasmático a nivel de hígado y páncreas (Morrison E. y col., 1991).

En investigaciones preliminares realizadas también en perros, el extracto de Achiote parcialmente purificado mostró actividad hipoglicémica: disminución de los niveles de glucosa en sangre  $5,62 \pm 0,13$  (n=34) mmol/dL versus el control  $6,31 \pm 0,12$  (n=34) durante 1 hora de administración. Este estudio demostró la hipoglicemia por una hora adicional, cuando los perros fueron sometidos a la prueba de tolerancia oral de glucosa (PTOG). Se determinó un incremento de los niveles de insulina en plasma comparado con el control una hora después de la administración del extracto (Russell K. y col., 2005).

En otro estudio realizado en perros, se demostró los efectos del extracto de Achiote para suprimir el incremento postprandial de glucosa en sangre después de una carga oral de glucosa tanto en perros normales como en perros diabéticos C-péptido y estreptozocina-inducidos. Los niveles de insulina incrementados, que se observaron, no fueron debidos al incremento de la síntesis de insulina, sino más bien concluyó que el Achiote disminuye la glucosa en sangre por estimulación periférica de su utilización (Russell K. y col., 2008).

Usando el extracto acuoso de las hojas de Achiote se observó que producía efecto hipoglicemiante tanto en ratas normoglicémicas como en ratas hiperglicémicas con Diabetes Mellitus experimental. En las ratas normoglicémicas se mostró que el extracto afectaba los niveles plasmáticos de glucosa y en las ratas aloxanizadas, el extracto a dosis de 100 mg/kg y 200 mg/kg de peso corporal disminuyeron los niveles elevados plasmáticos de glucosa, siendo esta disminución estadísticamente significativa, presentándose en mayor intensidad entre la segunda y tercera hora de suministrado el extracto por vía oral, existiendo una relación dosis-efecto. El efecto hipoglicémico en ratas hiperglicémicas, plantea la posibilidad de que el extracto actuaría estimulando la utilización de glucosa por los tejidos periféricos, estimulando de alguna forma los receptores de insulina (Ramírez T., 2001).

#### *Actividad neurológica:*

El extracto metanólico de hojas de *Bixa orellana* L. a dosis de 125, 250 y 500 mg/kg de peso corporal en ratones, incrementó el tiempo de sobrevivencia en ratones con inducción de convulsiones por estricnina. Y en las pruebas a campo abierto y cerrado, el extracto mostró a todas las dosis, una disminución estadísticamente significativa de la actividad locomotora (Shilpi J. y col., 2006).

La administración del extracto metanólico de hojas de *Bixa orellana* L. a dosis de 125, 250 y 500 mg/kg de peso corporal en ratones, redujo el reflejo de contorsión en la prueba de contorsión inducida por ácido acético (Shilpi J. y col., 2006).

#### *Efectos sedativos:*

En la prueba de hipnosis inducida por pentobarbital, el extracto metanólico de hojas de *Bixa orellana* L. a dosis de 125, 250 y 500 mg/kg de peso corporal en ratones, redujo el tiempo de inicio del sueño a dosis de 500 mg/kg (dosis-dependiente) incrementando el tiempo total de sueño a las dosis de 250 y 500 mg/kg (Shilpi J. y col., 2006).

## **TOXICIDAD**

#### *Toxicidad a dosis repetidas:*

Al administrarse el extracto liofilizado de hojas de Achiote (*Bixa orellana* L.) a dosis de 20 g/kg de peso corporal de ratón durante 30 días, no se observaron cambios en la conducta, apetito, sed y sueño de los animales y los estudios anatomopatológicos no revelaron anomalías histopatológicas (Silva H. y col., 1998).

Según varios estudios realizados en ratas, los resultados inducen a predecir que el extracto de Achiote conteniendo norbixina no es genotóxico ni carcinogénico. A continuación se describen algunos de estos estudios realizados.

En el extracto de Achiote (conteniendo 50% de norbixina) se evaluó la toxicidad de la norbixina; ésta fue investigada en ratones y ratas después de 21 días de ingestión. Los ratones fueron expuestos a dosis de 56 y 351 mg/kg (extracto de Achiote) y 0,8; 7,6; 66 y 274 mg/kg (norbixina), y las ratas fueron expuestas a dosis de 0,8; 7,5 y 68 mg/kg (extracto de Achiote) y 0,8; 8,5 y 74 mg/kg (norbixina). En ratas, no se detectó ninguna toxicidad en plasma, y en ratones, la norbixina indujo un incremento de la actividad de alanin- aminotransferasa en plasma (ALT) mientras que la norbixina y el extracto de Achiote indujeron a una disminución de proteína total y globulinas en plasma. Sin embargo, ningún signo de toxicidad fue detectado en el análisis histopatológico de hígado, ni se detectó ningún daño en el DNA de hígado y riñón de ratones tratados con pigmentos de Achiote, evaluados a través del ensayo cometa (Fernandes A. y col., 2002).

Asimismo, el Achiote conteniendo 5% de bixina al ser administrado en la dieta en concentraciones de 20, 200, y 1 000 ppm (0,07; 0,80 y 4,23 bixina/kg peso/día, respectivamente), continuamente durante dos semanas antes, u ocho semanas después del tratamiento con dietilnitrosamina-DEN (200 mg/kg.peso i.p.), mostró no ser genotóxico ni carcinogénico aún en altas concentraciones probadas: 1 000 ppm (Agner A. y col., 2004).

Para la evaluación de la potencial actividad antimutagénica del Achiote, se realizó la prueba del micronúcleos en células de médula ósea de ratones machos Swiss tratados con una de tres concentraciones de Achiote (1 330, 5 330 y 10 670 ppm) adicionados a la dieta. Los animales fueron alimentados con la dieta por siete días y sacrificados 24 h después del último tratamiento, al séptimo día, los animales recibieron inyección intraperitoneal de ciclofosfamida (50 mg/kg peso corporal). Bajo las concentraciones probadas, el Achiote no presenta actividad mutagénica o antimutagénica sobre las células de médula ósea; sin embargo, se observó un incremento de la frecuencia de células micronucleadas cuando fueron administradas simultáneamente con ciclofosfamida a las más altas concentraciones (10 670 ppm). A pesar de no haberse encontrado que el Achiote sea mutagénico ni inhibidor de mutaciones inducidas, esto debería ser usado cuidadosamente ya que altas dosis podrían incrementar el efecto de otros mutágenos, de acuerdo a este estudio en ratones (Alves de Lima R. y col., 2003).

Del mismo modo, los efectos tóxicos del polvo de Achiote (bixina 27%) han sido evaluados a través de un régimen sub-agudo (4 semanas, 20 dosis) en ratas machos y hembras Wistar. En este estudio, el Achiote se administró a dosis de 2 000 mg/kg/día, disminuyó el peso corporal ganado por los machos, pero no tuvo efecto sobre ningún

alimento ingerido o la conversión eficiente del mismo. Al examen bioquímico hematológico y del plasma así como a la necropsia, al final de la administración (29º día) y a la observación (43º día) no se revelaron alteraciones relacionadas con la administración del Achiote. Estos hallazgos sugieren que el Achiote no fue tóxico para las ratas (Bautista A. y col., 2004).

En otro estudio se evaluó la toxicidad del Achiote (28% de bixina) en ratas Wistar. Se alimentó a ratas, con 6-15 días de embarazo, con el Achiote (0; 31,2; 62,5; 125; 250 y 500 mg/kg peso corporal/día). A esta dosis no presentó toxicidad materna ni embriotóxicidad, no incrementó la letalidad en embriones, no redujo el peso corporal fetal, y no indujo ningún incremento en la incidencia de anomalías viscerales o esqueléticas externamente visibles sobre la progenie expuesta. Por lo tanto, el nivel de efectos adversos no observados (NOAEL, de las siglas en inglés: No-Observed-Adverse-Effect Level) para el desarrollo de toxicidad materna inducida en ratas Wistar fue de 500 mg/kg de peso corporal diarios a más (ó  $\geq 140$  mg bixina/kg de peso corporal diarios) por vía oral<sup>30</sup>. Y en otro estudio de toxicidad sub-crónica oral del extracto de Achiote (norbixina) en ratas, 10 machos y 10 hembras Sprague-Dawley alimentadas con extracto de Achiote a 0; 0,1; 0,3; y 0,9% por 13 semanas, fue evidente la hipertrofia hepatocítica demostrándose estar ligado a abundantes mitocondrias después de la exposición a niveles dietarios de 0,9% del extracto de Achiote por 2 semanas. Así el NOAEL para el extracto de Achiote fue evaluado a un nivel dietario de 0,1% (69 mg/kg peso corporal/día para machos, 76 mg/kg peso corporal/día para hembras) a tales condiciones experimentales (Hagiwara A. y col., 2003).

#### *Toxicidad aguda:*

La Dosis Letal 50 (DL<sub>50</sub>) se determinó con el extracto liofilizado de hojas de "Achiote" (*Bixa orellana* L) inoculado vía intraperitoneal y vía oral a ratones albinos hembras *Mus musculus* cepa Balb/c según el método de Bliss o de los Probits. La DL<sub>50</sub> determinada para el extracto liofilizado de hojas de Achiote fue de 0,3933326 g/kg de peso del animal a las 72 horas, vía intraperitoneal. Por vía oral resultó 14,5816 g/kg de peso del animal a las 72 horas (Silva H. y col., 1998).

## **ESTUDIOS CLINICOS**

Ningún estudio calificado para su inclusión como evidencia.

## **TERAPEUTICA**

### **Indicaciones**

Ninguno adecuadamente verificado por estudios farmacológicos o clínicos.

## Recomendaciones Generales

### Dosis:

- En adultos  $\geq 18$  años.
- En niños  $< 18$  años: Evidencia insuficiente disponible.
  
- **Antiinflamatorio vaginal:** Se prescribe el Achiote en forma de bolsas de hojas desecadas con un peso de 7 g., las que se maceran en un litro de agua hervida por 24 hrs, luego se aplican en forma de duchas vaginales 2 veces al día, por un periodo de 5 a 7 días.
- **Afecciones urinarias y de la próstata, hipertensión y colesterolemia:** Se prescribe media taza de las hojas de Achiote en decocción, tomadas dos o tres veces al día.
- **La semilla molida pulverizada también es usada en pequeñas dosis de 10-20 mg diariamente.**
- **Analgésico y antiinflamatorio:** Se puede sugerir el extracto liofilizado.

## SEGURIDAD

### Reacciones Adversas

*General:* El Achiote generalmente es bien tolerado, con raros reportes de efectos adversos, los cuales están referidos a individuos sensibles. Podrían ocurrir cambios en los niveles de glucosa, afirmación basada en estudios en animales, antes expuestos. De acuerdo a la FDA (siglas en inglés, Food and Drug Administration), el perfil toxicológico de las semillas de Achiote y extracto han sido ampliamente investigados como aditivo de alimentos. El Achiote está especificado en el Food Chemical Codex y reconocido como seguro (GRAS, de las siglas en inglés: Generally Recognized as Safe) para el consumo humano en el uso de productos alimentarios. Todavía hay poca información disponible de evidencias acerca de su estatus GRAS para su uso medicinal.

*Cardiovascular:* El Achiote podría potenciar la actividad de medicamentos usados para tratar la hipertensión. Un caso reporta reacciones adversas asociadas con el colorante Achiote (extraído de las semillas) que incluyeron: severa hipotensión y angioedema, dentro de los 20 minutos de la ingesta. Se podría deducir que el colorante de Achiote es una potencial causa rara de anafilaxia (Nish W. y col., 1991).

*Dermatológico:* Un caso reportado detalló reacciones adversas asociadas con el colorante Achiote que incluyó urticaria (Nish W. y col., 1991). También podría presentarse un eccema.

*Endocrino:* Basado en estudios con animales (ratas, ratones y perros), el Achiote podría alterar los niveles de glicemia e insulina (Morrison E. y col., 1991; Fernandes A. y col., 2002; Russell K. y col., 2008; Russell K. y col., 2005).

*Renal:* Algunos individuos pueden ser altamente sensibles al Achiote y a bajas dosis puede ocurrir un efecto diurético, como por comer un paquete de *pop corn* en el cual el Achiote haya sido usado como colorante o ingrediente saborizante.

### **Advertencias/Precauciones/Contraindicaciones**

Usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal; puesto que al evaluar la toxicidad del polvo de Achiote en ratas machos y hembras Wistar a dosis de 2 000 mg/kg/día ocurrió apoptosis renal en un 20% de las ratas hembras tratadas; sin embargo, la naturaleza precisa de la apoptosis no fue investigada en este estudio (Bautista A. y col., 2004).

Usar con precaución en pacientes que están tomando agentes mutagénicos, tal como: ciclofosfamida; a pesar de no haberse encontrado que el Achiote sea mutagénico ni inhibidor de mutaciones inducidas, altas dosis podrían incrementar el efecto de otros mutágenos, de acuerdo al estudio en ratones (Alves de Lima R. y col., 2003).

Usar con precaución en pacientes que toman diuréticos, a propósito de un caso que presume que el Achiote podría tener efectos diuréticos.

Usar con precaución en pacientes que están tomando agentes antihipertensivos, ya que el Achiote teóricamente podría potenciar los efectos antihipertensivos de este tipo de medicación.

Usar con precaución en pacientes que están tomando agentes que son metabolizados vía citocromo P-450, tal como sugiere un estudio realizado, donde se demuestra que otros constituyentes del extracto de Achiote, diferentes a la bixina, juegan un rol importante en la inducción del CYP1A1 (De-Oliveira A. Y col., 2003).

Evitar en pacientes con diabetes, ya que estudios del extracto de las semillas y hojas del Achiote reportan que elevan y decrecen el azúcar en la sangre y los niveles de insulina en animales; según los estudios, ratas, ratones y perros (Ramírez T., 2001; Morrison E. y col., 1991; Fernandes A. y col., 2002; Russell K. y col., 2008; Russell K. y col., 2005).

Evitar en individuos que podrían ser alérgicos o hipersensibles al Achiote, a las semillas del Achiote, o a alguno de los miembros de la familia Bixaceae, ya que hubo un caso reportado, donde un paciente desarrollo urticaria, angioedema y severa hipotensión dentro de los 20 minutos siguientes a la ingestión de leche y cereal, el cual contenía colorante de Achiote. El colorante de Achiote puede contener proteínas (de las semillas) contaminantes o residuales, las cuales desarrollaron en este paciente una hipersensibilidad de tipo IgE. De esto se deduce que el colorante de Achiote es una causa potencial rara de anafilaxia (Nish W. y col., 1991).

Evitar en mujeres embarazadas o que están dando de lactar, o en niños a dosis mayores a las dosis que normalmente se encuentran en los alimentos. El Achiote es considerado probablemente seguro, sustentado en su uso histórico como aditivo alimentario, cuando es usado oralmente en cantidades encontradas en los alimentos. El uso del Achiote en cantidades medicinales durante el embarazo y la lactancia no son recomendados debido a la insuficiente información sobre estudios clínicos que den soporte a su seguridad, aunque un estudio en ratas sugiera que el Achiote no es tóxico para la madre o el embrión (Paumgarten F. y col., 2002).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Soukup J. Vocabulario de los Nombres Vulgares de la Flora Peruana y Catálogo de los Géneros. 2º ed. Ed. Salesiana; 1979. p 85.
2. Silva H, Alvarado R, Hidalgo J, Cerruti T, Dávila W, Mestanza M, et al; Instituto de Medicina Tradicional (IMET)-Instituto Peruano de Seguridad Social (IPSS). *Bixa orellana* L. Monografías de Plantas Medicinales N° 02. Iquitos: IMET-IPSS; 1998. p. 12-20.
3. Brako L, Zarucchi JL. Catálogo de las Angiospermas y Gimnospermas del Perú. Missouri Botanical Garden; 1993 p 212.
4. Missouri Botanical Garden (MBG) [Página Web en Internet] Trópicos® [ Base de Datos en Internet] Saint Louis (MO):MBG; 2009 [Consultada el 26 de marzo, 2009]. Disponible en: <http://www.tropicos.org/name/3800005>
5. Missouri Botanical Garden (MBG) [Página Web en Internet] The Catalogue of the Flowering Plants and Gymnosperms of Peru. Trópicos® [Base de Datos en Internet] Saint Louis (MO): MBG; 2009 [Consultada el 26 de marzo, 2009]. Disponible en: [http://mobot.mobot.org/cgi-bin/search\\_vast](http://mobot.mobot.org/cgi-bin/search_vast)
6. Herbario de Plantas Medicinales; Centro Nacional de Salud Intercultural (CENSI) - Instituto Nacional de Salud (INS). Base de datos del Herbario de Plantas Medicinales del CENSI. Lima; CENSI-INS; [De próxima aparición] 2009.

7. Herbario de Plantas Medicinales; Centro Nacional de Salud Intercultural (CENSI) - Instituto Nacional de Salud (INS). Catálogo de Fotos del Herbario de Plantas Medicinales del CENSI. Lima; CENSI-INS; [De próxima aparición] 2009.
8. Natural Standard Inc. [Base de Datos en Internet] The Alternative on Integrative Medicine Natural Standard. Massachusetts (USA): EBCME; 2009 [Consultada el 18 de setiembre, 2009]. Disponible en:  
<http://www.naturalstandard.com/monographs/monoframeset.asp?monograph=/monographs/herbssupplements/annatto.asp%3Fprintversion%3Dtrue>
9. Silva H, Ríos F; Instituto de Medicina Tradicional (IMET)-Instituto Peruano de Seguridad Social (IPSS). *Bixa orellana* L. Un Antiinflamatorio Milenario. Iquitos: IMET-IPSS; 1996. p. 24-33, 44-45
10. Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Rosario (Argentina): Editorial Corpus; 2004. pp 41-45.
11. Brack A; PNUD. Diccionario Enciclopédico de Plantas Útiles del Perú. Cuzco: Centro de Estudios Regionales Andinos "Bartolomé de las Casas" (CBC); 1999. p 70-71
12. Lans CA. Ethnomedicines Used in Trinidad and Tobago for Urinary Problems and Diabetes mellitus. J Ethnobiol Ethnomed. 2006 Oct 13; 2:45.
13. Ramírez T. Evaluación de la Actividad Hipoglicemiante del Extracto Acuoso de las Hojas de *Bixa Orellana* "Achiote" [Tesis]. Ayacucho (Perú): Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga; 2001. p 23-26, 29-31.
14. Ciscar F. Achiotin, An Extract of Achiotte Seeds (*Bixa orellana* L.), as a Histologic Stain for Lipids. Stain Technol. 1965 Sep; 40(5):249-51.
15. Fernandes AC, Almeida CA, Albano F, Laranja GA, Felzenszwalb I, Lage CL, de Sa CC, Moura AS, Kovary K. Norbixin Ingestion did not Induce any Detectable DNA Breakage in liver and Kidney but Caused a Considerable Impairment in Plasma Glucose Levels of Rats and Mice. J Nutr Biochem. 2002 Jul; 13(7):411-420.
16. Russell KR, Omoruyi FO, Pascoe KO, Morrison EY. Hypoglycaemic Activity of *Bixa orellana* Extract in the Dog. Methods Find Exp. Clin Pharmacol. 2008 May; 30(4):301-305.
17. Russell KR, Morrison EY, Ragoobirsingh D. The effect of Annatto on Insulin Binding Properties in the Dog. 1: Phytother Res. 2005 May; 19(5):433-6.
18. Felicissimo MP, Bittencourt C, Houssiau L, Pireaux JJ. Time-of-Flight Secondary Ion Mass Spectrometry and X-Ray Photoelectron Spectroscopy Analyses of *Bixa orellana* Seeds. J Agric Food Chem. 2004 Apr 7; 52(7):1810-4.
19. Tocchini L, Zerlotti A *et al.* Extração e Determinação, por CLAE de Bixina e Norbixina em Coloríficos [Determinación de Bixina y Norbixina en Coloríficos por HPLC] Ciênc. Tecnol. Aliment., Campinas, 21(3): 310-313, set-dec. 2001.



20. Shilpi JA, Taufiq-Ur-Rahman M, Uddin SJ, Alam MS, Sadhu SK, Seidel v. Preliminary Pharmacological Screening of *Bixa orellana* L. Leaves. J Ethnopharmacol. 2006 Nov 24; 108(2):264-71. Epub 2006 Jun 12.
21. Castello MC, Phatak A, Chandra N, Sharon M. Antimicrobial Activity of Crude Extracts from Plant Parts and Corresponding Calli of *Bixa orellana* L. Indian J Exp Biol. 2002 Dec;40(12):1378-81.
22. Otero R, Núñez v, Barona J, Fonnegra R, Jiménez SL, Osorio RG, Saldarriaga M, Díaz A. Snakebites and Ethnobotany in the Northwest Region of Colombia. Part III: Neutralization of the Haemorrhagic Effect of *Bothrops atrox* venom. J Ethnopharmacol. 2000 Nov; 73(1-2):233-41.
23. Cáceres A, Menéndez H, Méndez E, Cohobón E, Samayoa BE, Jauregui E, Peralta E, Carrillo G. Antigonorrhoeal Activity of Plants Used in Guatemala for the Treatment of Sexually Transmitted Diseases. J Ethnopharmacol. 1995 Oct; 48(2):85-8.
24. Agner AR, Bazo AP, Ribeiro LR, Salvadori DM. DNA Damage and Aberrant Crypt Foci as Putative Biomarkers to Evaluate the Chemopreventive Effect of Annatto (*Bixa orellana* L.) in Rat Colon Carcinogenesis. Mutat Res. 2005 Apr 4; 582(1-2):146-54.
25. Júnior AC, Asad LM, Oliveira EB, Kovary K, Asad NR, Felzenszwalb I. Antigenotoxic and Antimutagenic Potential of an Annatto Pigment (norbixin) against Oxidative Stress. Genet Mol Res. 2005 Mar 31;4(1):94-9.
26. Agner AR, Barbisan LF, Scolastici C, Salvadori DM. Absence of Carcinogenic and Anticarcinogenic Effects of Annatto in the Rat Liver Medium-Term Assay. Food Chem Toxicol. 2004 Oct; 42(10):1687-93.
27. Alves de Lima RO, Azevedo L, Ribeiro LR, Salvadori DM. Study on the Mutagenicity and Antimutagenicity of a Natural Food Colour (Annatto) in Mouse Bone Marrow Cells. Food Chem Toxicol. 2003 Feb; 41(2):189-92.
28. Bautista AR, Moreira EL, Batista MS, Miranda MS, Gomes IC. Subacute Toxicity Assessment of Annatto in Rat. Food Chem Toxicol. 2004 Apr; 42(4):625-9.
29. De-Oliveira AC, Silva IB, Manhaes-Rocha DA, Paumgarten FJ. Induction of liver Monooxygenases by annatto and Bixin in Female Rats. Braz J Med Biol Res. 2003 Jan; 36(1):113-8.
30. Paumgarten FJ, De-Carvalho RR, Araujo IB, Pinto FM, Borges OO, Souza CA, Kuriyama SN. Evaluation of the Developmental Toxicity of Annatto in the Rat. Food Chem Toxicol. 2002 Nov; 40(11):1595-601.
31. Nish WA, Whisman BA, Goetz DW, Ramirez DA. Anaphylaxis to Annatto Dye: a Case Report. Ann Allergy. 1991 Feb; 66(2):129-31.
32. Hagiwara A, Imai N, Ichihara T, Sano M, Tamano S, Aoki H, Yasuhara K, Koda T, Nakamura M, Shirai T. A Thirteen-week Oral Toxicity Study of Annatto Extract

- (Norbixin), a Natural Food Color Extracted from the Seed Coat of Annatto (*Bixa orellana* L.), in Sprague-Dawley Rats. Food Chem Toxicol. 2003 Aug; 41(8):1157-64.
33. Morrison EY, Thompson H, Pascoe K, West M, Fletcher C. Extraction of an Hyperglycaemic Principle from the Annatto (*Bixa orellana*), a Medicinal Plant in the West Indies. Trop Geogr Med. 1991 Jan-Apr; 43(1-2):184-8.
34. Schneider WP, Caron EL, Hinman JW. Occurrence of Tomentosic Acid in Extracts of *Bixa orellana*. J Org Chem. 1965 aug; 30:2856-7.
35. Antunes LM, Pascoal LM, Bianchi Mde L, Dias FL. Evaluation of the Clastogenicity and Anticlastogenicity of the Carotenoid Bixin in Human Lymphocyte Cultures. Mutat Res. 2005 Aug 1; 585(1-2):113-9.
36. Baelmans R, Deharo E, Bourdy G, Muñoz v, Quenevo C, Sauvain M, Ginsburg H. A Search for Natural Bioactive Compounds in Bolivia Through a Multidisciplinary Approach. Part Iv. Is a New Haem Polymerisation Inhibition Test Pertinent for the Detection of Antimalarial Natural Products? J Ethnopharmacol. 2000 Nov; 73(1-2):271-5.
37. Rojas JJ, Ochoa vJ, Ocampo SA, Muñoz JF. Screening for Antimicrobial Activity of Ten Medicinal Plants Used in Colombian Folkloric Medicine: A Possible Alternative in the Treatment of Non-nosocomial Infections. BMC Complement Altern Med. 2006 Feb 17; 6:2.
38. Núñez V, Otero R, Barona J, Saldarriaga M, Osorio RG, Fonnegra R, Jiménez SL, Díaz A, Quintana JC. Neutralization of the Edema-forming, Defibrinating and Coagulant Effects of *Bothrops asper* venom by Extracts of Plants Used by Healers in Colombia. Braz J Med Biol Res. 2004 Jul; 37(7):969-77. Epub 2004 Jun 22.
39. Otero R, Núñez v, Jiménez SL, Fonnegra R, Osorio RG, García ME, Díaz A. Snakebites and Ethnobotany in the Northwest Region of Colombia: Part II: Neutralization of Lethal and Enzymatic Effects of *Bothrops atrox* venom. J Ethnopharmacol. 2000 Aug; 71(3):505-11.
40. Braga FG, Bouzada ML, Fabri RL, de O Matos M, Moreira FO, Scio E, Coimbra ES. Antileishmanial and Antifungal Activity of Plants Used in Traditional Medicine in Brazil. J Ethnopharmacol. 2007 May 4; 111(2):396-402. Epub 2006 Dec 12.