REVISTA
Bioc Scientia
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE OCCIDENTE

Artículo Científico

Efecto del extracto etanólico de *Capsicum chinense* sobre citoquinas inflamatorias y esteatosis hepática en ratas Wistar obesas por dieta hipercalórica

Camacho-Ureta Elisa Anali[1,*], Bravo Guadalupe[2,*], Acosta-Cota Selene de Jesús[1], Cázarez-Salazar, Silvestre Guadalupe[1], Mailloux-Salinas, Patrick[2], Colado-Velázquez, Juventino III[1,♦]

[1]Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma de Occidente, Unidad Regional Culiacán.
[2]Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Sede Sur.
♦Correspondencia: juventino.colado@uadeo.mx
*Estos autores contribuyeron igualmente a este trabajo.

Área Temática:

Ciencias Biomédicas

Recibido: 29 de noviembre, 2024
Aceptado: 30 de junio, 2025
Publicado: 31 de julio de 2025

Cita: Camacho UEA, Bravo G, Acosta CSJ, Cázarez S, Silvestre G, Mailloux SP y Colado VJ. 2025. Extracto etanólico de *Capsicum chinense* sobre citoquinas inflamatorias y esteatosis hepática en ratas Wistar obesas por dieta hipercalórica. Bioc Scientia 1(2). https://doi.org/10.63622/RBS.2409

Copyright: © 2025 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC) license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Resumen: La obesidad inducida por dietas hipercalóricas genera alteraciones metabólicas como aumento de peso, acumulación de grasa, inflamación sistémica, resistencia a la insulina y esteatosis hepática. Este estudio evaluó los efectos de la capsaicina y un extracto etanólico de *Capsicum chinense* sobre estas alteraciones en un modelo experimental de ratas obesas. Los resultados mostraron que ambos tratamientos disminuyeron significativamente la ingesta calórica, el peso corporal y la acumulación de tejido adiposo retroperitoneal en comparación con el grupo control obeso sin tratamiento, con un mayor efecto del extracto. Histológicamente, el extracto y la capsaicina redujeron la esteatosis hepática y el tamaño de los adipocitos en tejido adiposo retroperitoneal. En términos inflamatorios, ambos tratamientos disminuyeron los niveles hepáticos de TNF-α e IL-1β, siendo el efecto del extracto superior al de la capsaicina pura. El efecto mayor del extracto podría atribuirse a su composición diversa, que incluye capsaicinoides y capsinoides, compuestos que activan los receptores TRPV1 y promueven la activación de la vía de AMPK (proteína quinasa activada por AMP), regulando procesos inflamatorios, oxidativos y metabólicos. Estos hallazgos sugieren que el extracto de *C. chinense* puede ser una herramienta prometedora para mitigar alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad, como la esteatosis hepática y la inflamación crónica. Sin embargo, se requiere mayor investigación para determinar la contribución específica de cada componente del extracto y sus posibles interacciones sinérgicas.

Palabras clave: Obesidad, capsaicina, *Capsicum chinense*, esteatosis hepática, inflamación, AMPK, TRPV1, metabolismo.

Abstract: Obesity induced by hypercaloric diets leads to metabolic alterations such as weight gain, fat accumulation, systemic inflammation, insulin resistance, and hepatic steatosis. This study evaluated the effects of capsaicin and an ethanolic extract of *Capsicum chinense* on these alterations in an experimental model of obese rats. The results showed that both treatments significantly reduced caloric intake, body weight, and retroperitoneal adipose tissue accumulation compared to the untreated obese control group, with the extract exhibiting a stronger effect. Histologically, the extract and capsaicin decreased hepatic steatosis and adipocyte size in retroperitoneal adipose tissue. In terms of inflammation, both treatments reduced hepatic TNF-α and IL-1β levels, with the extract demonstrating superior effects compared to pure capsaicin. The extract's greater effect may be attributed to its diverse composition, including capsaicinoids and capsinoids, which activate TRPV1 receptors and promote the activation of the AMPK pathway, modulating inflammatory, oxidative, and metabolic processes. These findings suggest that the *C. chinense* extract could be a promising tool to mitigate metabolic alterations associated with obesity, such as hepatic steatosis and chronic inflammation. However, further research is needed

to determine the specific contributions of each component in the extract and their potential synergistic interactions.

Keywords: Obesity, capsaicin, *Capsicum chinense,* hepatic steatosis, inflammation, AMPK, TRPV1, metabolism.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por un exceso de tejido adiposo que resulta de un desequilibrio entre la ingesta calórica y el gasto energético (World Health Organization [WHO], 2021). Este trastorno afecta a millones de personas en todo el mundo y está asociado con el desarrollo de complicaciones metabólicas, como resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares (Ng et al., 2014). Entre estas, el hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés) ha ganado especial relevancia debido a su prevalencia creciente en individuos obesos. NAFLD abarca un espectro de patologías hepáticas que van desde la simple esteatosis hasta la esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis y, en casos graves, cirrosis hepática (Younossi et al., 2018).

Uno de los mecanismos clave implicados en la fisiopatología tanto de la obesidad como del NAFLD es la inflamación crónica de bajo grado. Este proceso está mediado por la activación del sistema inmune innato y la liberación de citoquinas proinflamatorias como la interleucina-1 beta (IL-1β) y el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-α) (Hotamisligil, 2006). La IL-1β desempeña un papel central en la inflamación metabólica al promover la activación del inflamasoma NLRP3 y la liberación de otras citoquinas inflamatorias, mientras que el TNF-α actúa como un mediador clave en la resistencia a la insulina y el daño tisular (Wang et al., 2021). Además, el tejido adiposo disfuncional en individuos obesos libera cantidades elevadas de estas citoquinas, exacerbando el estado inflamatorio y contribuyendo al desarrollo de complicaciones metabólicas como NAFLD.

En este contexto, se ha investigado el potencial terapéutico de compuestos bioactivos derivados de plantas para modular la inflamación y mitigar el daño metabólico asociado. Entre estos, los capsaicinoides presentes en *C. chinense*, como la capsaicina y la dihidrocapsaicina, han demostrado propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y hepatoprotectoras (Luo et al., 2011; Kang et al., 2016). *C. chinense*, conocido por su alto contenido en estos compuestos, podría ser una herramienta terapéutica prometedora para la prevención y manejo de la inflamación crónica y sus complicaciones en la obesidad.

Los extractos etanólicos de *C. chinense* contienen una combinación única de capsaicinoides, flavonoides y carotenoides que contribuyen a sus propiedades bioactivas. Estudios *in vitro* e *in vivo* han señalado que estos compuestos no solo reducen la expresión de IL-1β y TNF-α, sino que también mejoran la función hepática al disminuir la acumulación de lípidos y el estrés oxidativo en el hígado (Martínez et al., 2020; Sánchez-Hidalgo et al., 2019). Este efecto hepatoprotector

podría ser particularmente relevante en el contexto de NAFLD, ya que las dietas hipercalóricas, ricas en grasas y carbohidratos refinados, son un factor determinante en el desarrollo de esta condición (Hariri y Thibault, 2010).

Las ratas Wistar alimentadas con dietas hipercalóricas constituyen un modelo experimental ampliamente utilizado para estudiar la obesidad y sus complicaciones metabólicas, incluyendo el desarrollo de NAFLD y la inflamación sistémica. Este modelo no solo reproduce características clave de la obesidad humana, sino que también permite evaluar intervenciones farmacológicas y naturales en un entorno controlado (Gibson et al., 2020). En este contexto, la administración de extractos botánicos como el de *C. chinense* podría ofrecer una estrategia efectiva para modular marcadores inflamatorios como IL-1β e IL-6, y prevenir el daño hepático inducido por la obesidad.

El presente estudio tiene como objetivo evaluar el efecto antiinflamatorio y hepatoprotector del extracto etanólico de *C. chinense* en ratas Wistar obesas alimentadas con una dieta hipercalórica. Se analizarán los niveles séricos y tisulares de IL-1β e IL-6, junto con parámetros bioquímicos relacionados con el daño hepático y el metabolismo lipídico. Esta investigación busca proporcionar evidencia sobre el potencial terapéutico de los compuestos bioactivos del *C. chinense* en el manejo de la inflamación y las complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad, incluyendo NAFLD.

MATERIALES Y MÉTODOS

Formulación de crema de capsaicina al 0.075 %

La crema de capsaicina se preparó disolviendo 15 mg de capsaicina (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE. UU.) en 0.5 mL de etanol (JT Baker, Fontana, CA, EE. UU.). Luego, esta solución se añadió a 20 g de crema fría base USP y se homogeneizó con un mezclador de alta velocidad (Oster, Torrington, CT, EE. UU.) durante 5 min. Se utilizó una gota de colorante vegetal comercial de color verde (McCormick, Ciudad de México, México) como referencia visual para confirmar la homogenización completa. La crema base (vehículo) se preparó de la misma manera, utilizando colorante vegetal azul (McCormick, Ciudad de México, México), pero sin añadir capsaicina ni extracto y, se almacenaron a 3 °C hasta su utilización.

Preparación del extracto etanólico de *Capsicum chinense*

Se sometieron a secado por temperatura a 60 °C ejemplares de C. chinense por 36 h; una vez secados se molieron utilizando una licuadora industrial hasta quedar un polvo fino. El polvo fino fue añadido a tubos de vidrio con taparrosca con etanol absoluto (JT Baker, Fontana, Ca, EE.UU.) en proporción 20 % p/v, y se sometieron a maceración por 48 h a 30 °C con agitación a 120 rpm. Una vez obtenido el extracto se filtró utilizando un embudo de Büchner y un filtro de papel

Whatman cuantitativo grado 598 con retención de partículas de 8-10 μm. Una vez obtenido el extracto se procedió a la evaporación del solvente mediante destilación en un sistema Soxhlet. Para la cuantificación de capsaicina presente en el extracto, éste se reconstituyó en etanol grado HPLC en concentración de 1 mg mL^{-1} y se sometió a análisis mediante HPLC utilizando estándar de capsaicina (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE. UU.) en una columna C18 Spherisorb ODS2 (80Å, fase reversa 5 μm, 4.6 mm ∗ 150 mm, 1 pkg [PSS831913], silanol) para fase estacionaria; la fase móvil consistió en Metanol 60 %, Acetonitrilo 20 %, Agua 20 %, grado HPLC, en elución isocrática. Flujo de 0.8 mL min^{-1} con un volumen de inyección de 20 μL. Y se realizó la medición con detector 2998 PDA Photodiode UV/vis de longitud de onda programable a 280 nm (Waters, EE. UU). La concentración obtenida de capsaicina presente en el extracto fue de 0.85 mg mL^{-1}.

Formulación de crema de extracto de *Capsicum chinense*

La crema de extracto se preparó reconstituyendo el extracto en etanol en concentración de 1 mg mL^{-1} de Etanol, añadiendo 17.647 mL de extracto etanólico de *C. chinense* a 20 g de crema fría base USP y se homogeneizó con un mezclador de alta velocidad (Oster, Torrington, CT, EE. UU.) durante 5 min para tener una concentración equivalente al 0.075 % de capsaicina en la crema final; se utilizó una gota de colorante vegetal comercial de color rojo (McCormick, Ciudad de México, México) como referencia visual para confirmar la homogenización completa. Y se almacenó a 3 °C hasta su utilización.

Modelo experimental

Los animales experimentales utilizados fueron ratas Wistar macho, obtenidas del bioterio del CINVESTAV Sede Sur. Todos los procedimientos y protocolos con animales en la presente investigación fueron aprobados por el Comité Institucional de Ética (CICUAL-Cinvestav-IPN, número: 449-08) y se llevaron a cabo siguiendo las regulaciones descritas en la Norma Oficial Mexicana para el Uso y Bienestar de los Animales de Laboratorio (NOM-062-ZOO-1999). Para garantizar la homogeneidad de los animales en cada grupo, se obtuvieron un total de 40 ratas Wistar macho, con un peso de 190–210 g, provenientes de nuestra unidad experimental de animales. Las ratas se alojaron individualmente bajo un ciclo normal de luz-oscuridad de 12 h y en condiciones controladas de temperatura y humedad (22 ± 2 °C y 60 %, respectivamente). Los animales se dividieron en dos grupos principales: Control (n=10) con dieta normal y Obeso (n=30) con dieta de sacarosa. Después de 28 semanas, las ratas se asignaron aleatoriamente a cuatro subgrupos de la siguiente manera: Control-Veh, Obeso-Veh, Obeso-Cap, Obeso-Ext (n=10) por grupo.

Inducción de obesidad

Se utilizó una dieta hipercalórica basada en carbohidratos, como se ha reportado previamente (Medina-Contreras et al., 2017). Durante un periodo de 28 semanas, el grupo Control recibió diariamente 30 g de alimento sólido para ratas LabDiet 5008 (LabDiet, St. Louis, MO, EE. UU.) y agua *ad libitum*, mientras que los grupos Obesos recibieron agua de bebida *ad libitum* con 30 % (peso/volumen) de sacarosa refinada comercial (Ingenio Azucarero Potrero, Veracruz, México), además del alimento estándar sólido LabDiet 5008. La dieta hipercalórica se administró durante todo el protocolo experimental. La cantidad de alimento y líquido consumido se registró diariamente, y el alimento del día anterior se reemplazó por una nueva ración fresca; de igual manera el líquido consumido fue medido diariamente y reemplazado por un frasco nuevo. La ingesta calórica se determinó tomando en cuenta la cantidad de alimento solido LabDiet 5008 ingerido (4.33 kcal g^{-1}) por día; en los grupos obesos se sumó la ingesta en mL de sacarosa al 30 % (1.2 kcal mL^{-1}) a la ingesta de alimento sólido para tener la ingesta calórica total por día; realizándose un promedio general al final del período de tratamiento.

Tratamiento farmacológico

Las ratas de los grupos Obeso-Cap y Obeso-Ext recibieron tratamiento farmacológico de la siguiente manera: los animales del grupo Cap fueron tratados con crema de capsaicina al 0.075 % a una dosis de 0.6 mg kg-1, aplicada diariamente en un área delimitada de 5 cm^2 de piel abdominal rasurada, aplicando durante 1 minuto hasta su absorción completa. Los animales del grupo Ext fueron tratados con crema preparada con extracto de *C. chinense*, con concentración de capsaicina al 0.075 % a una dosis de 0.6 mg kg-1. Los grupos Control-Veh y Obeso-Veh solo recibieron crema base (vehículo) diariamente y sirvieron como controles de referencia. El tratamiento se proporcionó por 28 días.

Preparación de muestras de tejido hepático y adiposo

En el último día del periodo experimental, las ratas de cada grupo fueron sometidas a un ayuno de 12 h y posteriormente sacrificadas por decapitación. Se realizó disección del hígado y el tejido adiposo retroperitoneal (TARP). Todos los tejidos extraídos se lavaron inmediatamente en solución de PBS fría (0.137 M NaCl, 0.0027 M KCl, 0.01 M NaH_2PO_4, 0.002 M KH_2PO_4, pH 7.4) (Sigma-Aldrich, EE.UU.), se secaron con papel de filtro y se pesaron. Posteriormente, se cortaron en mitades; la mitad se congeló en nitrógeno líquido y se almacenó a -70 °C hasta su utilización; la otra mitad de los tejidos fueron sometidos a fijación en una solución de formalina al 10 % en PBS y se almacenaron para su procesamiento y análisis histológico.

Evaluación morfológica e histológica

Una porción del TARP e hígado almacenados de cada rata se fijaron con formalina–PBS, se deshidrataron y se incluyeron en parafina. Posteriormente, se cortaron en láminas de 8 µm de grosor utilizando un micrótomo y se tiñeron con hematoxilina–eosina. Se obtuvieron y analizaron imágenes de tres a cinco láminas histológicas diferentes por grupo utilizando un microscopio óptico (Carl Zeiss modelo 63300, EE. UU.) equipado con una cámara digital de 9 megapíxeles. Las fotografías se analizaron mediante densitometría óptica utilizando el software Sigma Scan Pro-5 para análisis de imágenes (SigmaScan EE. UU.). Este análisis se realizó en tres campos de cada lámina, con un aumento de 40x para TARP e hígado.

Ensayo para IL-1β y TNF-α

Para medir la expresión de citoquinas IL-1β y TNF-α en hígado, se prepararon de 5 a 6 muestras de hígado por cada grupo. Los tejidos se mantuvieron a −80 °C hasta su homogenización utilizando un buffer de lisis (pH 8) que contenía: 0.25 % de desoxicolato de sodio, 1 % de NP40, 0.1 % de Triton X-100, (en mM) 50 Tris–HCl, 50 HEPES, 50 KCl, 150 NaCl, 1 EDTA, 1 EGTA, 5 β-glicerol fosfato, 1 ortovanadato, 1 DTT, 5 NaPPi, 1 PMSF, 50 NaF, inhibidores de proteasas: aprotinina (2 µg mL^{-1}), leupeptina (2 µg mL^{-1}) y pepstatina (1 µg mL^{-1}; Sigma-Aldrich, EE.UU.). Los homogenados se centrifugaron a 14 000 *g* durante 20 min a 4 °C. El ensayo enzimático ligado a inmunosorbente (ELISA) se realizó utilizando kits comerciales Rat IL-1b (Q63264. Raybiotech, EE.UU.), Rat TNF-a (P16599. Raybiotech, EE.UU.). Los homogenados se adecuaron según las instrucciones del fabricante del kit y se colocaron en una microplaca sensibilizada con el anticuerpo primario para la citoquina específica, posteriormente se incubaron con el anticuerpo secundario, el conjugado enzimático y el sustrato. Las mediciones espectrofotométricas se realizaron a 450 nm en un lector de microplacas Tecan Infinite 200®.

Análisis estadístico

Los valores se expresaron como media ± desviación estándar. Los datos se analizaron para determinar la normalidad mediante pruebas de Shapiro–Wilk y la homogeneidad de varianzas mediante pruebas de Bartlett. Las diferencias significativas entre los grupos se determinaron mediante análisis de varianza de una o dos vías. Las comparaciones *post hoc* entre grupos se realizaron utilizando las pruebas de Tukey–Kramer o Bonferroni, empleando el software GraphPad Prism 8.0 (GraphPad, San Diego, CA, EE. UU.). Los resultados se consideraron significativos si $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

Efecto de tratamientos sobre el aumento de peso corporal, porcentaje de tejido adiposo retroperitoneal e ingesta calórica

La Figura 1A muestra la ingesta calórica al final del tratamiento; puede observarse que el grupo Obeso-Veh mostró un incremento muy significativo del consumo calórico ($p<0.001$), mientras que ambos tratamientos Cap y Ext, disminuyeron significativamente el consumo calórico en comparación al grupo Obeso-Veh ($p<0.01$), a su vez no hubo diferencias significativas en el consumo calórico entre ambos tratamientos. La acumulación porcentual de TARP (Figura 1B) fue significativamente mayor en las ratas Obeso-Veh en comparación con las ratas Control-Veh ($p< 0.001$); en las ratas Obesas, los tratamientos con Cap y Ext disminuyeron significativamente el incremento de peso en comparación con Obeso-Veh ($p<0.001$), siendo significativamente menor el tratamiento Ext en comparación con Cap ($p<0.01$). El TARP se vio incrementado significativamente en el grupo Obeso-Veh ($p<0.001$); los tratamientos con Cap y Ext redujeron significativamente el TARP en comparación con el grupo Obeso-Veh en comparación con el grupo Control-Veh ($p<0.001$), los grupos Obesos Cap y Ext redujeron significativamente el TARP en comparación con el grupo Obeso-Veh ($p<0.001$), exhibiendo el tratamiento Ext una disminución estadísticamente significativa en comparación con el grupo tratado con Cap ($p<0.001$).

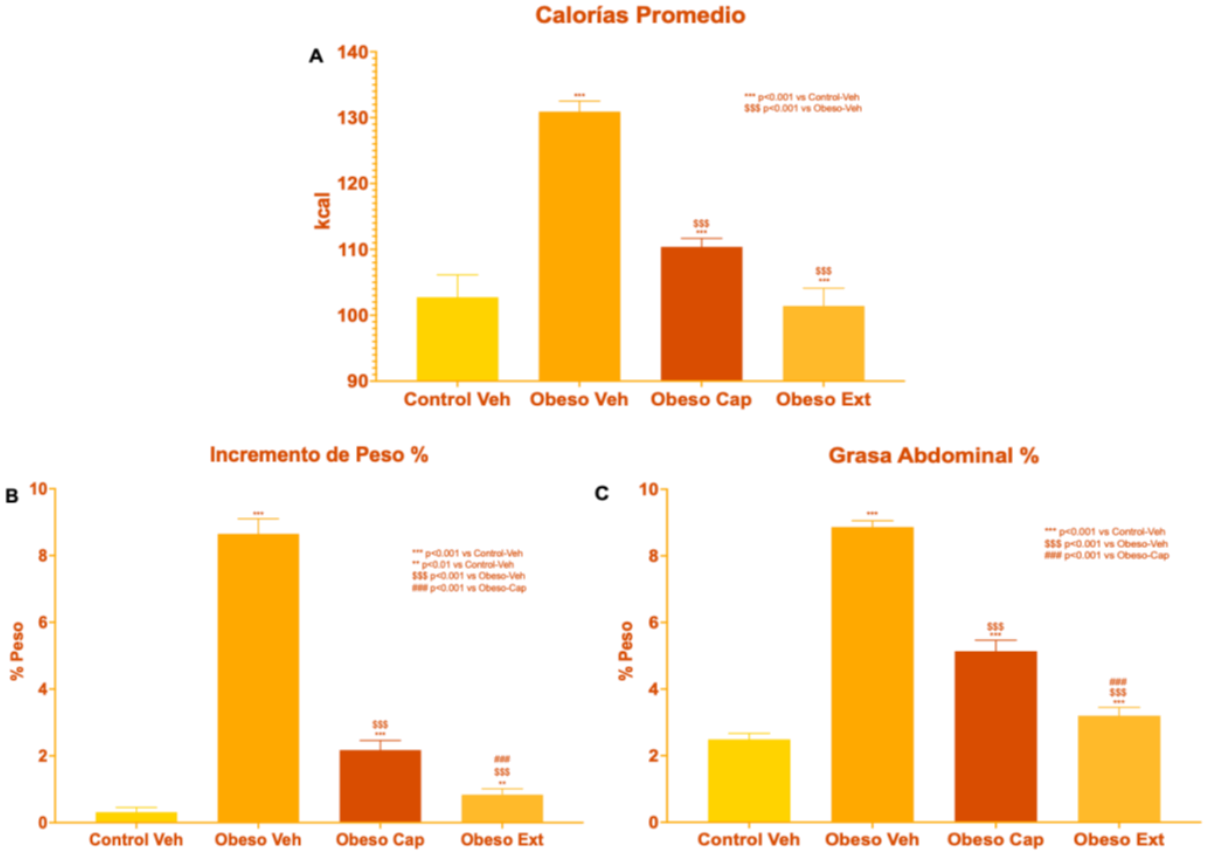

Figura 1. A) Consumo de calorías promedio por los grupos experimentales (n=8); B) Incremento de peso porcentual por los grupos experimentales al final de los tratamientos (n=8); C) Incremento en el porcentaje de grasa abdominal al final de los tratamientos (n=8) (Promedio ± desviación estándar).

Efecto del tratamiento en la histología de TARP e hígado

La esteatosis hepática fue evidente en las ratas del grupo Obeso-Veh; es particularmente notable que la presencia de esteatosis disminuye significativamente el número de hepatocitos observados por campo, ya que las vacuolas de grasa desplazan a los adipocitos y los tratamientos restablecen el número de adipocitos de manera comparable al grupo Control-Veh (figura 2A, Cuadro 1). Las ratas del grupo Obeso-Veh mostraron un incremento muy significativo de vacuolas de grasa presentes en comparación el grupo Control-Veh; por su parte, los tratamientos Cap y Ext redujeron de manera significativa la esteatosis hepática reduciendo el número de vacuolas de grasa, siendo el grupo Obeso-Ext el que mostró una reducción comparable al grupo Control-Veh (Cuadro 1). En el caso del TARP, en ratas del grupo Obeso-Veh pudo observarse un incremento significativo en el diámetro adipocitario así como una disminución significativa del número de adipocitos por campo debidos al incremento en el diámetro, mientras que ambos tratamientos (Cap y Ext) mostraron una reducción significativa en el diámetro de los adipocitos en comparación con el grupo Obeso-veh, siendo el grupo Obeso-Ext el que mostró una reducción comparable al grupo Control-Veh (Figura 2B, Cuadro 1); haciéndose evidente el efecto de los tratamientos sobre el tejido adiposo retroperitoneal.

Cuadro 1. Estereometría de hepatocitos, vacuolas de grasa en hepatocitos y de adipocitos en cortes de tejido en los diversos tratamientos (Promedio ± desviación estándar).

	Control-Veh	**Obeso-Veh**	**Obeso-Cap**	**Obeso Ext**
Hepatocitos por campo	549 ± 23$^{\$}$	496 ± 19*	535 ± 20$^{\$}$	543 ± 26$^{\$}$
Vacuolas de grasa por campo	0	78 ± 11*	30 ± 10*	6 ± 3
Diámetro de vacuolas grasas (mM)	0	251 ± 10*	50 ± 8*	77 ± 12*
Adipocitos por campo	53 ± 7	20 ± 3*	44 ± 5	49 ± 6
Diámetro Adipocitario (mM)	490 ± 14$^{\$}$	685 ± 23*	527 ± 20*$^{\$}$	475 ± 17$^{\$}$

*$p<0.05$ vs Control-Veh

$^{\$}p<0.05$ vs Obeso-Veh

Efecto de los tratamientos en la expresión de IL-1β y TNF-α

Las concentraciones de IL-1β y TNF-α en los homogenados de hígado fueron directamente influenciadas por el estado de obesidad (Figura 3A y 3B); ya que incrementó significativamente la concentración de estas citocinas inflamatorias en los animales Obeso-veh en comparación con el grupo Control-Veh ($p<0.001$). El tratamiento con capsaicina redujo significativamente estos incrementos ($p<0.001$); de la misma forma, el tratamiento con extracto también redujo significativamente el incremento en la expresión de ambas citoquinas, mostrándose una reducción significativamente mayor dada por el extracto en comparación con el tratamiento con capsaicina ($p<0.01$) en ambas citoquinas. En el caso del TNF-α ambos tratamientos redujeron la expresión de esta citoquina a niveles comparables al control, mostrando que el extracto disminuye las respuestas inflamatorias en hígado en mayor magnitud que la capsaicina sola.

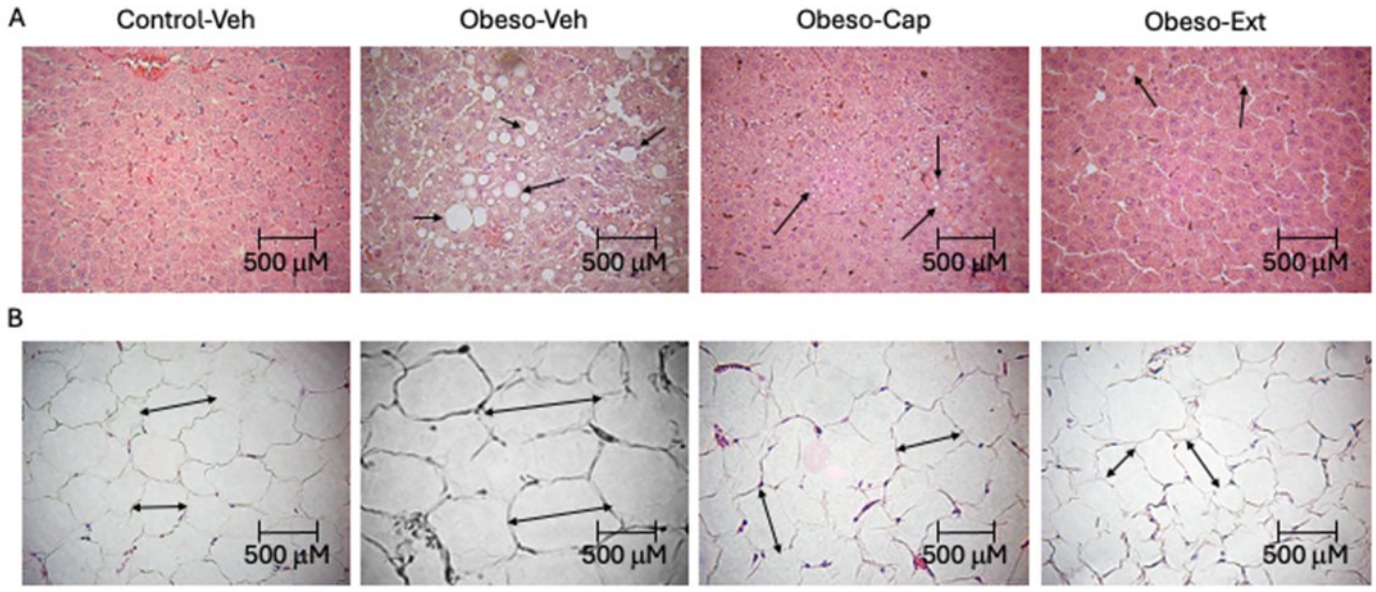

Figura 2. A) Micrografías de muestras de hígado de los diferentes grupos a 40x, tinción Hematoxilina-Eosina. B) Muestras de tejido adiposo retroperitoneal a 40x, Tinción Hematoxilina-Eosina.

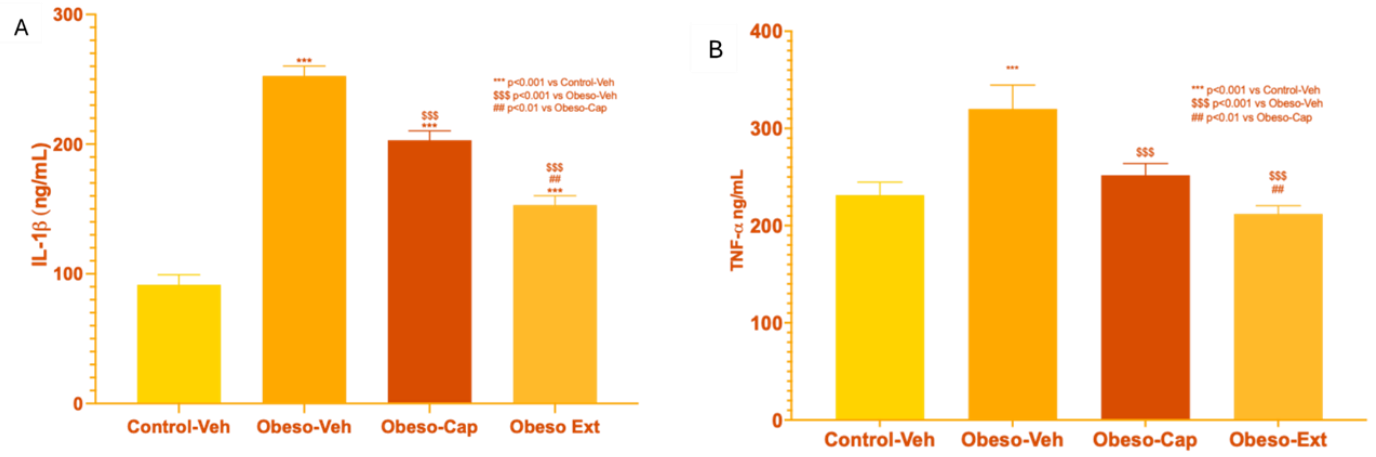

Figura 3. A) Niveles de IL-1β en los grupos experimentales (n=5). B) Niveles de TNF-α en los grupos experimentales (n=5) (Promedio ± desviación estándar).

DISCUSIÓN

La dieta hipercalórica con sacarosa es uno de los modelos que representan con mayor fidelidad la obesidad más común en el ser humano. Diversos grupos de investigación han informado que la obesidad por dieta alta en carbohidratos, por sí misma, incrementa la ingesta de alimentos, el peso corporal y el tejido adiposo retroperitoneal. También provoca varias alteraciones metabólicas relacionadas, como resistencia a la insulina (RI), estrés oxidativo, inflamación,

intolerancia a la glucosa, dislipidemia, aumento de la presión arterial y daño hepático y pancreático.

En este estudio, las ratas obesas que no llevaron tratamiento farmacológico presentaron mayores afectaciones, tanto en parámetros de consumo calórico, incremento de peso y porcentaje de TARP como en alteraciones histopatológicas en hígado y tejido adiposo. De la misma manera el efecto de la dieta hipercalórica es evidente en el incremento de citocinas inflamatorias.

El tratamiento con capsaicina produjo una disminución significativa de las alteraciones ocasionadas por la obesidad secundaria a una dieta hipercalórica. Lo que es congruente con los estudios realizados previamente (Lee et al., 2003; Kang et al., 2016; Medina-Contreras et al., 2017; Medina-Contreras et al., 2020); se ha sugerido que los efectos terapéuticos de la capsaicina podrían deberse principalmente a la activación de la enzima AMPK (proteína quinasa activada por AMP). La activación de esta enzima por el tratamiento con capsaicina desencadena procesos catabólicos que aumentan la captación y oxidación de sustratos energéticos, además de presentar un efecto anorexigénico, lo que podría explicar la reducción de la ingesta calórica, disminución del peso corporal, la grasa retroperitoneal, y la mejora en el perfil inflamatorio de los grupos tratados.

Se ha estudiado la capsaicina en esteatosis hepática, encontrándose que reduce la lipogénesis y promueve la β-oxidación de los ácidos grasos a través de la activación de AMPK lo cual es clave en el metabolismo energético hepático (Kang et al., 2016). La activación del receptor TRPV1 por la capsaicina en el sistema hepático reduce la acumulación de grasa al promover la oxidación de ácidos grasos. Este mecanismo también contribuye a mejorar la sensibilidad a la insulina, reduciendo el riesgo de hígado graso asociado a resistencia a la insulina (Zhai et al., 2014).

Estudios previos han mostrado que la capsaicina reduce significativamente la expresión de IL-1β en modelos de inflamación aguda y crónica. La activación de los receptores TRPV1 en células inmunes puede atenuar la producción de IL-1β mediante la inhibición de la vía NF-κB, un factor de transcripción clave en la respuesta inflamatoria (Kim et al., 2010). Asimismo, en modelos animales con obesidad inducida por dieta alta en grasas, la administración de capsaicina disminuyó los niveles séricos de IL-1β, lo que se asocia con una mejora en la inflamación sistémica y sensibilidad a la insulina (Chung et al., 2013).

A su vez, se ha demostrado que la capsaicina inhibe la producción de TNF-α en macrófagos y otros tipos celulares en respuesta a estímulos inflamatorios como el LPS (lipopolisacárido). Este efecto se asocia con la activación de la vía AMPK, que bloquea la transcripción de genes proinflamatorios dependientes de NF-κB (Lee et al., 2003). En modelos de enfermedades metabólicas, como la obesidad y la diabetes tipo 2, la capsaicina reduce los niveles de TNF-α en tejido adiposo y suero, lo que contribuye a la mejora de la resistencia a la insulina y la inflamación crónica de bajo grado (Kim et al., 2015).

En ratas con inflamación inducida por LPS, la capsaicina redujo significativamente los niveles de IL-1β y TNF-α en plasma y tejidos inflamados (Yang et al., 2010). En cultivos de macrófagos humanos, tanto la capsaicina como el capsiato disminuyeron la liberación de TNF-α tras la estimulación con LPS, sugiriendo un efecto directo sobre la regulación de citoquinas (Huang et al., 2015). Aunque hay información clínica limitada, algunos ensayos en humanos han mostrado que la suplementación con capsaicinoides disminuye marcadores inflamatorios sistémicos, incluyendo TNF-α, en personas con obesidad y resistencia a la insulina (Whiting et al., 2012).

Se han estudiado tres posibles mecanismos por los que la capsaicina puede ejercer su efecto. El primero es a través de la modulación de los receptores TRPV1 los cuales median efectos antiinflamatorios al regular el flujo de calcio intracelular, promoviendo vías antiinflamatorias como AMPK y PPAR-γ (Yang et al., 2010). El segundo es la inhibición de la activación de NF-κB, que es crucial para la transcripción de IL-1β, TNF-α y otras citoquinas inflamatorias (Kim et al., 2015; Huang et al., 2015) y finalmente la regulación del estrés oxidativo ya que la capsaicina reduce la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), que suelen amplificar la inflamación mediada por IL-1β y TNF-α (Kawabata et al., 2013; Lee et al., 2003).

El extracto de *C. chinense* mostró un mayor efecto que la capsaicina pura en todos los parámetros medidos en el estudio. Múltiples grupos de investigación han estudiado los extractos etanólicos de *C. chinense* encontrando que en su composición pueden encontrarse: capsaicina y dihidrocapsaicina que constituyen los compuestos picantes principales, responsables de la pungencia característica; así como nordihidrocapsaicina, homocapsaicina, y homodihidrocapsaicina que se encuentran presentes en menores cantidades (Collins et al., 1997).

Se ha encontrado además la presencia de capsinoides como capsiato y dihidrocapsiato en los extractos etanólicos de *C. chinense*, que no son pungentes, pero también son activadores de los receptores TRPV1. De estos, el capsiato es el más estudiado y tiene propiedades metabólicas y antioxidantes, se encuentra en altas concentraciones en frutas maduras de diversas especies de *Capsicum*. Tiene potencial para incrementar el gasto energético y la oxidación de grasas sin los efectos secundarios de la picantez. Por su parte el dihidrocapsiato estructuralmente es similar al capsiato pero con un grupo funcional reducido y se ha demostrado que comparte propiedades termogénicas y antioxidantes (Kawabata et al., 2013).

Sin embargo, se sabe poco sobre el efecto que pueden tener la combinación de diversos capsaicinoides y capsinoides de manera directa. El efecto combinado de los capsaicinoides y los capsinoides en el metabolismo ha sido objeto de investigación debido a sus propiedades termogénicas y metabólicas. Ambos compuestos influyen positivamente en el gasto energético y la regulación metabólica, aunque presentan diferencias en su mecanismo de acción y tolerabilidad.

Se sabe que tanto capsaicinoides como capsinoides activan los receptores TRPV1 (receptores potenciales transitorios vaniloides tipo 1) en las neuronas sensoriales, lo que desencadena un aumento en la liberación de catecolaminas y estimula la termogénesis en el tejido adiposo marrón. Este proceso promueve la oxidación de lípidos y aumenta el gasto energético (Yoneshiro et al., 2012). Por su parte los capsinoides aunque activan los mismos receptores TRPV1, tienen una acción más suave debido a su menor capacidad de cruzar las membranas celulares. Esto los hace menos irritantes y más tolerables para personas sensibles al picante (Snitker et al., 2009).

La combinación de capsaicinoides y capsinoides podría potenciar los efectos metabólicos, ya que ambos activan la vía de la AMPK (proteína quinasa activada por AMP) y mejoran la oxidación de grasas, aunque con diferentes grados de intensidad (Ohyama et al., 2014). La activación conjunta de la vía TRPV1 puede aumentar la sensibilidad a la insulina, reducir la acumulación de grasa visceral y mejorar los perfiles metabólicos en condiciones como la obesidad y el síndrome metabólico (Whiting et al., 2012). Ambos compuestos contribuyen a la disminución del apetito al modular los niveles de grelina y leptina. Los capsaicinoides tienden a ser más efectivos en este aspecto debido a su interacción más fuerte con TRPV1 (Ludy et al., 2012). Los capsinoides, han mostrado efectos de reducción de esteatosis hepática al regular genes relacionados con la síntesis y oxidación de lípidos, como PPAR-α y SREBP-1c (Kang et al., 2016).

Tanto los capsaicinoides como los capsinoides han demostrado propiedades antiinflamatorias, reduciendo marcadores de inflamación sistémica, lo que es beneficioso en condiciones metabólicas crónicas como la obesidad y la resistencia a la insulina (Hsu y Yen, 2007). Ambos compuestos también promueven la reducción del estrés oxidativo al incrementar la expresión de enzimas antioxidantes (Kawabata et al., 2013).

Estudios previos en modelos animales han mostrado que la combinación de capsaicina y capsinoides tiene un efecto acumulativo en la pérdida de peso, reducción del tejido adiposo y mejora en la sensibilidad a la insulina (Ohyama et al., 2014). Mientras que, en humanos, aunque los estudios son más limitados, se ha observado que la suplementación con ambos compuestos incrementa el metabolismo basal y la oxidación de grasas durante el reposo y el ejercicio (Snitker et al., 2009).

Podemos entonces entender que los mayores efectos terapéuticos de la terapia dada por el extracto podrían deberse a la integración de diferentes señales que activan la AMPK (Ohyama et al., 2014). La capsaicina activa los receptores TRPV1 promoviendo la liberación de calcio en el retículo endoplásmico, así como la entrada a través de canales, lo que a su vez estimula la quinasa de proteínas dependiente de Ca2+/calmodulina (CaMKKβ), que fosforila y activa la AMPK. De igual manera, otros capsaicinoides y capsinoides presentes en el extracto, como dihidrocapsaicina, capsiato y dihidrocapsiato, también activan los receptores TRPV1 y pudieran estar ejerciendo un efecto sinérgico en la activación de la vía AMPK (Kawabata et al., 2013; Ohyama et al., 2014).

CONCLUSIONES

El extracto etanólico de *C. chinense* mostró mayor actividad que la capsaicina pura en la reducción de la cantidad porcentual de TARP, reducción del incremento de peso, esteatosis en la microarquitectura de hígado, así como la reducción de citoquinas inflamatorias.

Estos hallazgos sugieren el posible empleo del extracto de *C. chinense* en el tratamiento de alteraciones ocasionadas por dieta hipercalórica como la esteatosis hepática. Sin embargo, se requieren estudios que evalúen el efecto de la combinación de capsaicinoides y capsinoides en el extracto, así como sus proporciones para poder determinar la magnitud de los posibles efectos sinérgicos que aparentemente se están presentando en este modelo experimental.

Contribución de los autores

C. U. E. A. Conceptualización del estudio, diseño del experimento, ejecución del experimento, preparación del manuscrito. G. B. Conceptualización del estudio, diseño del experimento, verificación del experimento, edición y revisión. A. C. S de J. Verificación de experimento, edición y revisión. C. S. S. G. Ejecución del experimento, verificación del experimento. M. S. P. Ejecución del experimento, verificación de experimento. C. V. J III. Conceptualización del estudio, diseño del experimento, análisis e interpretación de datos, análisis estadístico, preparación del manuscrito, aprobación de la versión final del manuscrito.

Financiamiento

Este estudio fue financiado parcialmente con apoyo PIFIP 2019-2020 de la Universidad Autónoma de Occidente.

Agradecimientos

Los autores extienden agradecimiento a la Rectoría de la Universidad Autónoma de Occidente gestión 2017-2020 por brindar el apoyo en infraestructura para la realización de este estudio, así como al CINVESTAV-Sede Sur por el apoyo en la realización de la fase experimental en modelo animal.

Conflicto de interés

Los autores declaran que la investigación se llevó a cabo sin ninguna relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un posible conflicto de intereses.

Declaración de ética

Todos los procedimientos y protocolos con animales en la presente investigación fueron aprobados por el Comité Institucional de Ética (CICUAL-Cinvestav-IPN, número: 449-08) y se llevaron a cabo siguiendo las regulaciones descritas en la Norma Oficial Mexicana para el Uso y Bienestar de los Animales de Laboratorio (NOM-062-ZOO-1999)

REFERENCIAS

Calder PC, Ahluwalia N, Brouns F, Buetler T, Clement K, Cunningham K, González-Gross M. 2017. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *British Journal of Nutrition*. DOI: https://doi.org/10.1017/S0007114511005460

Collins MD, Wasmund LM. 1997. Capsaicin: Structure, mechanisms of action, and applications in the food and pharmaceutical industries. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. DOI: https://doi.org/10.1080/10408399709527756

Gibson PR, Nguyen QN, Tolhurst RJ. 2020. High-fat diet-induced NAFLD in rat models: Mechanisms and experimental applications. *Journal of Experimental Biology*.DOI: https://doi.org/10.1242/jeb.224108

Hariri N, Thibault L. 2010. High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutrition Research Reviews*. DOI: https://doi.org/10.1017/S0954422410000168

Hotamisligil GS. 2006. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. DOI: https://doi.org/10.1038/nature05485

Hsu CL, Yen GC. 2007. Effects of capsaicin on inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression in mouse macrophages. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. DOI: https://doi.org/10.1021/jf071034j

Huang CC, Lin KJ, Lee LT, Chen CW. 2015. Capsiate ameliorates inflammation in mice via modulation of the NF-κB and MAPK pathways. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. DOI: https://doi.org/10.1021/jf504711y

Kang JH, Kim CS, Han IS. 2016. Effects of capsaicin on obesity and inflammation in vitro and in vivo. *Journal of Medicinal Food*. DOI: https://doi.org/10.1089/jmf.2015.3654

Kang JH, Tsuyoshi G, Le Ngoc H, Kim HM, Tu TH, Noh HJ, Han IS. 2016. Capsaicin, a spicy component of hot pepper, attenuates obesity-induced hepatic steatosis by inhibiting PPARγ activity in high-fat diet-fed mice. *International Journal of Obesity*. DOI: https://doi.org/10.1038/ijo.2016.22

Kawabata F, Inoue N, Masamoto Y, Matsumoto T, Kato M, Kimura T. 2013. Non-pungent capsaicin analogs (capsinoids) increase metabolic rate and enhance thermogenesis via gastrointestinal TRPV1 in mice. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. DOI: https://doi.org/10.1271/bbb.120960

Kim CS, Park WH, Park JY. 2015. Capsaicin reduces TNF-α expression in obesity-induced inflammation through inhibition of NF-κB pathway. *Journal of Nutritional Biochemistry*. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.04.002

Lee JY, Hwang WI, Lim ST. 2003. Anti-inflammatory effects of capsaicin: Inhibition of TNF-α expression in stimulated human macrophages. *Journal of Medicinal Food*. DOI: https://doi.org/10.1089/109662003772519924

Ludy MJ, Mattes RD, Hudak R. 2012. Spicing up a high-fat, high-carbohydrate meal with capsaicin or spicy mustard: Effects on appetite and energy expenditure in healthy weight individuals. *Physiology & Behavior*. DOI: https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.08.016

Luo XJ, Peng J, Li Y, Zhang Y, Liao H. 2011. Capsaicin ameliorates obesity-associated inflammation and metabolic disorders in obese rats fed with a high-fat diet. *Journal of Food Science*. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2011.02265.x

Martínez LE, Pérez HJ, González FJ. 2020. Bioactive compounds in *Capsicum chinense* and their health-promoting properties. *Plant Foods for Human Nutrition*. DOI: https://doi.org/10.1007/s11130-020-00815-1

Medina-Contreras JML, Colado-Velázquez J, Gómez-Viquez NL, Mailloux-Salinas P, Pérez-Torres I, Aranda-Fraustro A, Carvajal K, Bravo G. 2017. Effects of topical capsaicin combined with moderate exercise on insulin resistance, body weight and oxidative stress in hypoestrogenic obese rats. *International Journal of Obesity*. DOI: https://doi.org/10.1038/ijo.2017.33

Medina-Contreras JML, Mailloux-Salinas P, Colado-Velazquez J, Gómez-Viquez NL, Velázquez-Espejel R, Susunaga-Notario AC, Arias-Chávez DJ, Bravo G. 2020. Topical capsaicin cream with moderate exercise protects against hepatic steatosis, dyslipidemia and increased blood pressure in hypoestrogenic obese rats. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. DOI: https://doi.org/10.1002/jsfa.10357

Ng, M., Fleming, T., Robinson, M., Thomson, B., Graetz, N., Margono, C., Mullany, E. C., Biryukov, S., Abbafati, C., Abera, S. F., Abraham, J. P., Abu-Rmeileh, N. M. E., Achoki, T., AlBuhairan, F. S., Alemu, Z. A., Alfonso, R., Ali, M. K., Ali, R., Guzman, N. A., … Gakidou, E. (2014, August 30). Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: A systematic analysis for the global burden of disease study 2013. Lancet (London, England). https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4624264/ Ohyama K, Nogusa Y, Shinoda K. 2014. Thermogenic and metabolic impact of capsinoids in humans and mice. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. DOI: https://doi.org/10.3177/jnsv.60.S59

Sánchez-Hidalgo M, Cárdeno A, Fernández-Bolaños JG. 2019. Capsaicinoids: Role in obesity and NAFLD prevention. *Advances in Nutrition Research*. DOI: https://doi.org/10.1007/s00394-019-01994-8

Snitker S, Fujishima Y, Shen H, Ott S, Pi-Sunyer X, Furuhata Y, Takahashi M. 2009. Effects of novel capsinoid treatment on fatness and energy metabolism in humans: Possible pharmacogenetic implications. *The American Journal of Clinical Nutrition*. DOI: https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26764

Wang H, Meng Q, Guo J. 2021. Role of IL-1β and IL-6 in inflammation and NAFLD development. *Frontiers in Endocrinology*. DOI: https://doi.org/10.3389/fendo.2021.768900

Whiting S, Derbyshire E, Tiwari BK. 2012. Capsaicinoids and capsinoids: A potential role for weight management? *Journal of Nutritional Science*. DOI: https://doi.org/10.1017/jns.2012.2

Yoneshiro T, Aita S, Kawai Y, Iwanaga T, Saito M, Saito T. 2012. Nonpungent capsaicin analogs (capsinoids) increase energy expenditure through the activation of brown adipose tissue in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*. DOI: https://doi.org/10.3945/ajcn.111.025536

Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. 2018. Global epidemiology of NAFLD—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. DIO: https://doi.org/10.1002/hep.28431

Zhai X, Zhang L, Chen X, Shi H, Zhong W, Kang Z. 2014. Activation of TRPV1 by dietary capsaicin ameliorates hepatic steatosis through the CaMKKβ/AMPK pathway. *Metabolism*. DOI: https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.05.002