

## Actividad gastroprotectora y toxicidad aguda de una fracción clorofórmica obtenida del extracto acuoso de *Capraria biflora* L.

Gastroprotective activity and acute toxicity of the chloroform fraction obtained from the aqueous extract of *Capraria biflora* L.

Arianna Valido Díaz<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8465-9969>

Flávio Tiopi Miguel<sup>2\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7165-283X>

Liliana Vicet Muro<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8682-0960>

María A. Boffill Cárdenas<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6158-4041>

Yilka Mena Linares<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2986-7436>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Unidad de Toxicología Experimental. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad Central Marta Abreu de las Villas, Centro de Bioactivos Químicos. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

<sup>3</sup>Universidad Central Marta Abreu de las Villas, Departamento de Farmacia. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

<sup>4</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Departamento de Ciencias Básicas. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [flaviotiopi@gmail.com](mailto:flaviotiopi@gmail.com)

### RESUMEN

**Introducción:** La especie *Capraria biflora* L. es una planta recomendada en afecciones que involucran episodios dolorosos o mediados por inflamación.

**Objetivo:** Determinar la toxicidad aguda y actividad gastroprotectora de la fracción clorofórmica obtenida del extracto acuoso *Capraria biflora* L. en un biomodelo experimental.

**Métodos:** Como biomodelo experimental se utilizaron ratas Sprague-Dawley de

ambos sexos para la determinación de la toxicidad aguda oral con empleo del procedimiento de dosis fija y única (300 mg/kg) de la fracción clorofórmica y para evaluar su actividad gastroprotectora se evaluaron dos técnicas de inducción de úlceras agudas utilizando como agentes ulcerogénicos etanol absoluto e indometacina (dosis 50, 100 y 200 mg/kg de peso) y se seleccionaron como controles positivos omeprazol (20 mg/kg) y ranitidina (100 mg/kg).

**Resultados:** Tras la administración de la dosis (300 mg/kg) de fracción clorofórmica se obtuvo el 100 % de supervivencia y no se presentaron signos ni síntomas de toxicidad. La masa corporal se mantuvo en parámetros establecidos para la especie y la línea del biomodelo utilizado. La fracción clorofórmica mostró efecto gastroprotector en los modelos agudos utilizados con grado de ulceración y porcentajes de inhibición, para el modelo etanol absoluto en dosis de 100 mg/kg (69,9 %) y 200 mg/kg (77,0 %); mientras que para el modelo de indometacina en dosis de 100 mg/kg (71,05 %) y 200 mg/kg (86,84 %), similares a los controles positivos empleados, ( $p \leq 0,05$ ).

**Conclusión:** La administración oral de la fracción clorofórmica del extracto acuoso de *Capraria biflora* L. no tuvo efectos tóxicos y demostró actividad gastroprotectora en los modelos agudos investigados.

**Palabras clave:** *Capraria biflora* L.; úlceras gástricas; dosis fija; fracción clorofórmica; etanol absoluto; indometacina.

## ABSTRACT

**Introduction:** *Capraria biflora* L. species is a plant recommended in conditions involving painful or inflammation-mediated episodes.

**Aim:** To determine the acute toxicity and gastroprotective activity of the chloroplast fraction obtained from the aqueous extract *Capraria biflora* L. in an experimental biomodel.

**Methods:** Sprague-Dawley rats of both sexes were used as experimental biomodel for the determination of acute oral toxicity using the fixed and single dose procedure (300 mg/kg) of the chloroplast fraction and to evaluate its gastroprotective activity two acute ulcer induction techniques were evaluated using as ulcerogenic agents' absolute ethanol and indomethacin (doses 50, 100 and 200 mg/kg b. w.) and

omeprazole (20 mg/kg) and ranitidine (100 mg/kg) were selected as positive controls.

**Results:** After administration of the dose (300 mg/kg) of chloroformic fraction, 100% survival was obtained and there were no signs or symptoms of toxicity. Body mass was maintained in parameters established for the species and the biomodel line used. The chloroformic fraction showed gastroprotective effect in the acute models used with ulceration degree and inhibition percentages, for the absolute ethanol model in doses of 100 mg/kg (69.9 %) and 200 mg/kg (77.0 %); while for the indomethacin model in doses of 100 mg/kg (71.05 %) and 200 mg/kg (86.84 %), similar to the positive controls used, ( $p \leq 0.05$ ).

**Conclusion:** Oral administration of the chloroformic fraction of the aqueous extract of *Capraria biflora* L. had no toxic effects and demonstrated gastroprotective activity in the acute models investigated.

**Keywords:** *Capraria biflora* L.; gastric ulcers; fixed dose; chloroformic fraction; absolute ethanol; indomethacin.

Recibido: 22/01/2022

Aceptado: 28/02/2024

## Introducción

Las úlceras gástricas son el resultado de alteraciones en la secreción del ácido clorhídrico, la disminución de factores citoprotectores como el efecto secundario de antiinflamatorios no esteroides y la presencia de *Helicobacter* spp. como causa única o asociado a otra causa.<sup>(1)</sup>

Con una tasa actual de incidencia global repartida entre África (79,1 %), América Latina y el Caribe (63,4 %) y Asia (54,7 %), regiones en las cuales las menos afectadas son Norte América (37,1 %) y Oceanía (24,1 %).<sup>(2)</sup>

En Cuba esta enfermedad ocupa entre el 10 y el 20 % de los ingresos anuales de los servicios quirúrgicos.<sup>(3)</sup>

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS),<sup>(4)</sup> el 80 % de la población mundial usa la medicina tradicional para cubrir sus necesidades en la atención primaria, con el empleo de plantas o sus principios activos. El cual ha incrementado en los últimos años su uso de forma exponencial al haber permitido prevenir, tratar y curar diversos enfermedades por los sistemas de salud, a pesar de que en la actualidad aun son insuficientes los estudios de seguridad, calidad, eficacia y productos terminados con fines terapéuticos de muchas especies.

*Capraria biflora* L. es una especie perteneciente a la familia Schrophulariaceae, originaria de la India y América del Sur que habita en zonas tropicales y templadas donde tradicionalmente se emplea como diurético y para curar la gripe, además de como estimulante y digestiva.<sup>(5)</sup> Esta planta popularmente se conoce como té negro, té bravo, té de las Antillas, té de México y de América y en el caso particular de Cuba se conoce por varios nombres como escabiosa o esclabiosa, maguiro o magüira.<sup>(6,7)</sup>

Estudios etnobotánicos realizados por *Heredia*<sup>(7)</sup> y otros han reportado el uso de todas las partes de la planta en decocción administrada de forma oral, con un valor de uso del 0,017 % entre todas las plantas medicinales utilizadas en la provincia de Holguín, Cuba.

Al extracto acuoso a partir de sus hojas se le ha comprobado farmacológicamente y de forma experimental actividad diurética,<sup>(8)</sup> antimicrobiana,<sup>(9)</sup> antiinflamatoria<sup>(9,10)</sup> antiproliferativa de células cancerosas<sup>(10)</sup> antioxidante,<sup>(11)</sup> analgésica,<sup>(11)</sup> antibiótica<sup>(12)</sup> y gastroprotectora,<sup>(12)</sup> además de habersele demostrado en análisis fitoquímicos precedentes la presencia de flavonoides y taninos en su composición.<sup>(13)</sup>

Al revisar la literatura no se encontraron informes acerca de investigaciones preclínicas realizadas a la fracción clorofórmica obtenida a partir del extracto acuoso de *Capraria biflora* L.

Investigaciones realizadas por *Vicet*<sup>(14)</sup> sobre la contribución a la farmacología antiinflamatoria de esta especie durante el fraccionamiento en columna de su fracción clorofórmica solo sugieren la presencia de flavonoides relacionados con las estructura de la luteolina y apigenina; tipos de metabolitos relacionados a la actividad gastroprotectora de diferentes plantas.<sup>(14,15,16)</sup>

Lo que permitió considerar que la investigación tuviera como objetivo determinar la toxicidad aguda y actividad gastroprotectora de la fracción clorofórmica obtenida del extracto acuoso *Capraria biflora* L. en un biomodelo experimental.

## Métodos

La recolección de la planta se realizó en la zona exterior del reparto Universitario de la ciudad de Santa Clara, provincia Villa Clara, durante el mes de noviembre del año 2017. Se colectaron las partes aéreas de plantas adultas en estado de floración en horas de la mañana de forma manual.

La comprobación botánica de la especie fue realizada por el Dr. Cristóbal Ríos Albuerne, especialista en taxonomía vegetal del jardín botánico de la Universidad Central Marta Abreu de Las Villas y los ejemplares de la planta recolectados se compararon con muestras identificadas en el herbario bajo el número 08132.

El secado se realizó mediante estufa, durante cinco días a una temperatura de 40 °C con aire recirculado. La droga seca se trituró en un micromolino de cuchillas de cinco pulgadas, con un tamaño de partículas de 3 mm.

El material vegetal seco y molinado (300 g) se extrajo con agua destilada (3 L) dejando refluja durante 30 min y luego fue filtrado, proceso que se repitió dos veces. Luego, los extractos filtrados se reunieron y se concentraron hasta su sequedad en un roto evaporador.

Una porción del extracto acuoso (20 g) se redisolvió en agua (200 mL) y posteriormente se extrajo con cloroformo (100 mL x 10 veces) en un embudo separador a través de una extracción líquido-líquido; las fracciones clorofórmicas fueron reunidas y posteriormente fueron rotoevaporadas hasta su secado y se conservaron en refrigeración en frasco herméticamente cerrado hasta el momento de las evaluaciones preclínicas, para lo cual fueron suspendidas en agua justo en el momento del ensayo.

## Modelo biológico

Los animales del biomodelo experimental (ratas Sprague-Dawley de ambos sexos)

fueron suministrados por el Centro Nacional de Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB) acompañados del correspondiente certificado de calidad genética e higiénico sanitaria. al término de cinco días de cuarentena los animales se asignaron de forma aleatoria a los grupos experimentales.

Durante el estudio se mantuvo una temperatura de  $20 \pm 2$  °C, humedad relativa del 30-70% y ciclo de luz oscuridad 12/12. El alimento consistió en pienso peletizado esteril, con fórmula EAO1004 certificado por el productor (CENPALAB), se suministró a razón de 20 g/animal/día y agua de bebida apta para el consumo humano.

Todos los estudios se ejecutaron teniendo en cuenta las buenas prácticas de laboratorio en farmacología experimental y todas las actividades se ejecutaron según lo establecido por los procedimientos normativos operacionales (PNO) y sujetos a las inspecciones programadas por la Unidad de Garantía de la Calidad (UGC) de la Unidad de Toxicología Experimental (UTEX) de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. (UCMVC)<sup>(17)</sup>

### **Evaluación de la toxicidad aguda oral de la fracción clorofórmica**

La metodología empleada para evaluar la toxicidad aguda oral de la fracción clorofórmica se realizó siguiendo el procedimiento de dosis fijas, con la administración de una dosis única de 300 mg/kg de masa corporal según la metodología descrita por la guía para el ensayo de sustancias químicas 420 de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE).<sup>(18)</sup>

Para el ensayo se emplearon ratas adultas jóvenes de la línea Sprague-Dawley de 180 -200 g, del sexo femenino, nulíparas y saludables, las que fueron pesadas 24 h antes de comenzar el estudio.

Se emplearon cinco animales por caja, los que fueron identificados individualmente por el método del ponche en la oreja y cada caja por medio de una tarjeta en la que se recogió la siguiente información, nombre del estudio, sexo, especie, línea y número de animales, a los cuales se les permitió el acceso a los alimentos luego de transcurridas tres horas de la administración del compuesto en estudio.

Tras lo cual los animales fueron explorados por observación clínica constantemente durante las primeras 4 h y una vez por día durante 14 días.

Exploración en la que fueron evaluados los siguientes signos clínicos.

- cambios en la piel, pelos, ojos, membranas, mucosas,
- efecto sobre el SNC, actividad motora comportamiento,
- temblores,
- convulsiones,
- peso,
- números de muertes y tiempo al que mueren,
- salivación,
- diarrea,
- letargia,
- sueño o coma.

Los animales fueron pesados al inicio del ensayo (día 0) para calcular el volumen de la dosis única del compuesto en estudio a administrar, a los siete días y al final del experimento antes del sacrificio para evaluar la ganancia de peso.

Las pesadas se realizaron siempre a la misma hora de la mañana, por la misma persona y en la misma balanza.

Una vez sacrificado los animales según lo establecido en el manual sobre el cuidado y uso de los animales de experimentación del Consejo Canadiense de Protección de los Animales (CCPA),<sup>(19)</sup> a todos se les practicó necropsia para la observación macroscópica de sus órganos (corazón, riñones, estómago, hígado, intestinos, bazo y pulmones).

### **Determinación de actividad gastroprotectora**

Para el estudio se emplearon 60 ratas machos de la línea Sprague-Dawley (S/D) de seis a ocho semanas de edad con un intervalo de peso inicial entre 180-200 g. Estos se mantuvieron en ayuno durante 24 h antes de comenzar el estudio (inducción de las úlceras), al solo permitirles beber agua *ad libitum* y estar colocados en cajas de fondo de rejilla para evitar la ingestión de heces y cama.

Para determinar la actividad gastroprotectora se emplearon dos técnicas experimentales:

- Modelo de úlcera gástrica aguda inducida por etanol absoluto.
- Modelo de úlcera gástrica aguda inducida por indometacina.

Para cada modelo experimental se confeccionaron 5 grupos de 6 animales cada uno

- Grupo 1- Control negativo, tratado únicamente con el vehículo, agua destilada.
- Grupo 2- Controles positivos,
  - modelo con etanol absoluto tratado con omeprazol (dosis 20 mg/kg),
  - modelo con indometacina tratado con ranitidina (dosis 100 mg/kg).
- Grupo 3- tratado con la fracción clorofórmica (dosis 50 mg/kg).
- Grupo 4- Tratado con la fracción clorofórmica (dosis 100 mg/kg).
- Grupo 5- Tratado con la fracción clorofórmica (dosis 200 mg/kg).

Para la producción de úlceras se utilizó etanol absoluto a razón de 1 mL/250 g e indometacina 50 mg/kg de peso vivo.<sup>(20)</sup> Todas las sustancias a ensayar se administraron por vía oral a través de cánula intragástrica media hora antes de la administración de los agentes ulcerogénicos.

### **Modelo de inducción de úlcera por etanol**

El modelo de inducción de úlcera por etanol se realizó según Mizui y Doteuchi<sup>(21)</sup> y el grado de ulceración se cuantificó mediante la escala de Marhuenda.<sup>(22)</sup> Los resultados se expresaron en porcentaje de inhibición respecto al índice de ulceración del lote control según la siguiente expresión:

- % Inhibición =  $[(I.U.c - I.U.p) / I.U.c] \times 100$
- I.U.c: índice de ulceración medio del lote control negativo
- I.U.p: índice de ulceración medio del lote problema o patrón

### **Modelo experimental de úlcera gástrica inducida por indometacina**

Para la producción de úlceras por indometacina se empleó la técnica de Aguilar<sup>(23)</sup>

y otros. Transcurridas 5 horas de la administración de la indometacina los animales fueron sacrificados.

El recuento de las lesiones se efectuó visualmente utilizando un microscopio estereoscópico para su detección y midiéndose la longitud de las lesiones mayores con el uso de un pie de rey y sumando éstas. Cuando la úlcera fue puntiforme se consideró al área ulcerada con una longitud de 0,5 mm. y fue expresada como el total de mm contados.

Los resultados se expresaron en porcentaje de inhibición respecto al índice de ulceración del control negativo según la expresión mostrada en el modelo anterior. Cabe destacar que en ambos modelos experimentales los animales fueron sacrificados según establece el manual de (CCPA).<sup>(19)</sup>

### **Procesamiento estadístico**

Se empleó el paquete de programas estadísticos para Windows, IBM SPSS Statistics v 23 de 2015.

Para el estudio de toxicidad, la relación de la ganancia de peso en el grupo se utilizó como indicador de toxicidad y para ello se usó el *test de student* para muestras apareadas en cuanto a las siguientes diferencias:

- del peso a los siete días con relación al peso de inicio (0 día),
- entre el peso a los 14 días y el peso a los siete días,
- entre el peso a los 14 días con relación del peso inicial (0 día).

Para la comparación diaria se empleó el test de Student para muestras independientes.

En los ensayos de gastroprotección se comparó el grado de ulceración entre los grupos de dosis con el uso del test no paramétrico de Kruskal-Wallis para el análisis de varianzas de los diferentes grupos y luego el test de comparación múltiple de medianas para localizar las diferencias entre las parejas de grupos.

## Resultados

### Ensayo toxicológico

La administración de una dosis fija y única de 300 mg/kg de la fracción clorofórmica del extracto acuoso de *Capraria biflora* L. permitió determinar que

- Hubo 100% de supervivencia de los animales.
- El monitoreo diario no mostró evidencias de ningún signo de toxicidad.
- El análisis de signos clínicos evidenció buen estado general de los animales y apariencia normal, caracterizadas por pelos brillantes, ojos claros y brillantes, mucosa normocoloreadas.
- Los signos vitales resultaron normales y no existieron alteraciones en la frecuencia cardíaca y respiratoria.
- El análisis de la conducta evidenció un comportamiento normal exploratorio.
- La respuesta a los estímulos fue normal y estuvo caracterizada por una uniformidad en la movilidad de todos los animales ante el toque y fuera de sus jaulas.
- En el análisis macroscópico realizado a los órganos, no se observó afectación en su tamaño y forma.
- Los estudios anatomopatológicos no mostraron alteración alguna.
- El peso corporal como indicador de toxicidad, estuvo dentro de parámetros establecidos para la curva de crecimiento de la especie y línea del modelo biológico utilizado y se pudo constatar una ganancia significativa de peso de los animales tratados con el extracto clorofórmico de la planta al finalizar el estudio (tabla 1).

**Tabla 1-** Análisis horizontal, ganancia de peso

Número de días de la aplicación de la fracción clorofórmica	Peso en gramos
Inicial (0 día)	180,8
Siete días	224,0
Catorce días	268,4

\*Letras diferentes muestran diferencias significativas con sig.  $p < 0.05$  (análisis horizontal).

La tabla 2 muestra la comparación del grado de ulceración entre los grupos experimentales y los grupos controles (negativo y positivo). El control negativo presentó el mayor grado de ulceración, mientras que los grupos experimentales y el control positivo mostraron los menores. La validación estadística al comparar el grado de ulceración entre los grupos experimentales y el grupo control negativo, demostró que existían diferencias significativas entre los grupos.

**Tabla 2 - Modelo etanol absoluto comparaciones del grado de ulceración**

Grupos	Dosis aplicada	Grado ulceración
Control negativo (agua destilada)	-	6,333 ± 0,8367 a
Control positivo (omeprazol)	20 mg/Kg	0,500 ± 1,0954 d
Fracción clorofórmica	50 mg/Kg	4,000 ± 4,082 b
Fracción clorofórmica	100 mg/Kg	1,833 ± 0,7528 c
Fracción clorofórmica	200 mg/Kg	833 1 ± 0,1690 d

\*Letras diferentes muestran diferencias significativas con sig.  $p < 0,05$  (análisis vertical).

El grado de las lesiones ulcerosas mantuvo rangos altos en el grupo control negativo y disminuyó en los grupos experimentales al ir aumentando la dosis. Al analizar el test de comparación múltiple de medianas se encontró que todos los grupos se diferenciaron significativamente del control negativo y que todas las dosis se diferenciaron entre ellas.

En la tabla 3 se muestran los porcentajes de inhibición en cuanto al grado de ulceración de las dosis experimentales y del control positivo. Se pudo observar un aumento progresivo del porcentaje de inhibición desde el 50,43 % a la dosis de 50 mg/Kg de la fracción clorofórmica, hasta el 79,77 % a 200 mg/kg de esta, cercano al alcanzado por el control positivo (omeprazol) con un 91,3 %.

**Tabla 3 - Modelo etanol absoluto porcentajes de inhibición según dosis experimentales y control positivo**

Grupo	Dosis	% de inhibición
Control positivo (omeprazol)	20 mg/Kg	91,3
Fracción clorofórmica	50 mg/Kg	50,43
Fracción clorofórmica	100 mg/Kg	69,90
Fracción clorofórmica	200 mg/Kg	79,77

La tabla 4 muestra la comparación estadística del área ulcerada entre los grupos experimentales y los grupos control (negativo y positivo). El control negativo presentó el mayor valor diferenciándose de todos los grupos experimentales; por otro lado estos grupos presentaron valores superiores al control positivo. La dosis de 50 mg/kg de fracción clorofórmica mostró diferencias con el control positivo y las dosis de 100 y 200 mg/kg. Sin embargo, las dosis de 100 y 200 mg/kg de fracción clorofórmica no se diferenciaron entre ellas.

**Tabla 4 - Modelo indometacina comparaciones del área ulcerada**

Grupos	Dosis	Área ulcerada
Control negativo (agua destilada)	-	4,167±0.0412 a
Control positivo (ranitidina)	100 mg/Kg	0,375±0.1369 d
Fracción clorofórmica	50 mg/Kg	2,083±0.6646 b
Fracción clorofórmica	100 mg/Kg	1,292±0.6967 bc
Fracción clorofórmica	200 mg/Kg	0,875±0.3791 c

\*Letras diferentes muestran diferencias significativas con sig.  $p < 0,05$  (análisis vertical)

Al analizar el porcentaje de inhibición en cuanto al grado de ulceración se puede observar una inhibición de las lesiones ulcerosas a las concentraciones empleadas.

## Discusión

La búsqueda de nuevos fármacos de origen natural lleva implícito realizar una serie de investigaciones las que usualmente y en paralelo se llevan a cabo pruebas preclínicas farmacológicas y toxicológicas.

Los resultados de la investigación demostraron que la fracción clorofórmica

obtenida del extracto acuoso de *Capraria biflora* L. no es tóxica en las condiciones evaluadas y fueron similares a las obtenidas en la evaluación de *Calea urticifolia*.<sup>(24,25)</sup>

En los estudios de gastroprotección al tener en cuenta dos variables (número de lesiones y su severidad), el número de úlceras resultantes, aunque indicativa de posible protección a la mucosa en mayoría de casos al no corresponderse con la severidad de las lesiones, hizo que el grado de ulceración fuera determinante y decisivo en este tipo de técnicas.<sup>(24)</sup>

Al exponer a la mucosa gástrica al etanol, la acción de este sobre ella provocó lesiones de forma directa e indirecta al desintegrar la barrera protectora mucobicarbonato, debido a la producción de ROS ( $O_2^\bullet$ ,  $OH^\bullet$ ,  $H_2O_2$ ) y al proceso inflamatorio exagerado de la región.

La oxidación del etanol produce ROS, responsables de la peroxidación lipídica de las membranas y disminuye la producción de moco, la circulación sanguínea del estómago, la proliferación celular y promueve cambios en la permeabilidad y despolarización de las membranas, procesos todos que preceden a la muerte celular y a la consiguiente aparición de ulceraciones gástricas.<sup>(26)</sup>

Además, el alcohol causa desequilibrio entre la pérdida y la renovación celular, que de resultar insuficientes los sistemas antioxidantes y ocurriera una acumulación de los factores de riesgo se produciría un daño oxidativo considerable, que conduciría a la muerte celular.<sup>(27)</sup>

Por otro lado, el modelo de úlcera gástrica inducida por antiinflamatorios no esteroideos (AINES), implica el empleo de indometacina, la cual inhibe la síntesis de prostaglandinas y disminuye la producción de moco gástrico, componente esencial del sistema de protección de la mucosa gástrica y reduce la vasodilatación, condiciones ambas para que ocurran las lesiones.<sup>(28)</sup>

Al analizar el porcentaje de inhibición en cuanto al grado de ulceración de las dosis experimentales y del control positivo en ambos modelos, se pudo observar una inhibición de las lesiones ulcerosas a las concentraciones empleadas que demostraron la capacidad protectora de la fracción clorofórmica del extracto acuoso de la *Capraria biflora* L., sobre la mucosa gástrica, cuando fue posible apreciar un incremento de su efecto gastroprotector a medida que aumentaba la

dosis de la fracción administrada a la dosis de 200 mg/kg y que ofreció el mayor porcentaje de inhibición en ambos modelos evaluados. Estos resultados son similares a los obtenidos al evaluar el extracto etanólico proveniente de las hojas de *Markhamia tomentosa*.<sup>(29)</sup>

El efecto gastroprotector de la fracción clorofórmica investigada, mediante los modelos de úlcera por etanol e indometacina a las dosis de 50, 100 y 150 mg/kg, resultaron similares a las dosis empleadas para la evaluación de la fracción de acetato de etilo proveniente del fraccionamiento del citado extracto en el modelo de indometacina, fracción que mostró la mayor actividad antiulcerogénica a la dosis de 150 mg/Kg con un 72 % de inhibición.

Estudios realizados en el año 2021 por *Bucciarelli*<sup>(30)</sup> acerca del efecto protector de *Pluchea sagittalis* sobre úlceras gástricas inducidas por etanol en ratones a partir del pretratamiento con tres dosis de la infusión de la planta y omeprazol inhibió la formación de lesiones gástricas inducidas por etanol en grado variable.

El severo daño gástrico fue reflejado en el índice de úlcera (IU), el que fue significativamente menor en los grupos tratados con el extracto respecto al control ( $p < 0,05$ ), que en el caso del omeprazol, si bien el IU resultó significativamente menor que el control, sí se advirtieron mayores signos de irritación y/o daño de la mucosa gástrica que en los grupos tratados con la infusión.<sup>(30)</sup>

Mientras que a la dosis de 200 mg/kg no hubo diferencias con el control positivo empleado, similares resultados a los observados por *Velarde*<sup>(31)</sup> al comparar el efecto de infusiones de *Minthostachys mollis* y *Plantago major* con el omeprazol y corroboró que la administración de estos tratamientos naturales son igualmente efectivos.

Estudios precedentes acerca de la acción gastroprotectora realizados a diferentes especies de plantas atribuyen dicha actividad a la presencia de metabolitos de variada naturaleza como flavonoides<sup>(32)</sup> y taninos<sup>(33)</sup> entre otros, y en los que se destacan los flavonoides reconocidos por sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias.<sup>(34)</sup>

El estrés oxidativo y los procesos inflamatorios son mecanismos relacionados con la aparición de lesiones gástricas<sup>(35)</sup> y hace que varios autores<sup>(36)</sup> sugieran que la actividad gastroprotectora y antiulcerosa de los flavonoides está fuertemente

relacionada con su capacidad antioxidante y antiinflamatoria.

Por otro lado, los taninos tienen propiedades vasoconstrictoras, hemostáticas, presentan poca permeabilidad y una alta resistencia en la mucosa gástrica, incrementando la protección en las capas subyacentes y evitando hemorragias sin comprometer el flujo sanguíneo local.<sup>(37)</sup>

En este sentido, *Onyeka* y otros<sup>(38)</sup> sugieren que la actividad antiulcerosa encontrada en un extracto de hojas de *Euphorbia hirta* (dosis 200 mg/kg) podría estar relacionada no solo con la actividad antioxidante de los flavonoides presentes en el extracto, sino también por su capacidad de aumentar la resistencia capilar y mejorar la microcirculación.

En concordancia, los principales metabolitos secundarios de las hojas de *Capraria biflora* L., son flavonoides como el acacetin 7-O-b-D-glucuronopyranosido, el luteolin 7-O-b-D-glucuronopyranosido y varios iridoides como el verbascoside.<sup>(39)</sup> Los glucósidos feniletanoides y los iridoides referidos previamente, son dos grandes grupos de metabolitos secundarios ampliamente distribuidos en el reino vegetal y bien conocidos por sus actividades biológicas<sup>(40)</sup> destacando su efecto antiinflamatorio<sup>(41)</sup> y gastroprotector<sup>(42)</sup> de ambas clases de metabolitos y que pudieran tributar positivamente al efecto gastroprotector mostrado por la fracción. Al considerar que se ha reportado actividad gastroprotectora para algunos tipos de flavonoides y que estos se encuentran de manera significativa en la fracción investigada, queda pendiente continuar el estudio de esta planta a fin de poder identificar sus constituyentes gastroprotectores activos y determinar su mecanismo de acción.

En conclusión queda demostrado que existe un efecto gastroprotector en la fracción clorofórmica del extracto acuoso de *Capraria biflora* L., a pesar de no conocerse exactamente el metabolito responsable y en este contexto las hojas de esta planta pudieran resultar una terapia alternativa o no complementaria en el tratamiento de enfermedades gástricas pues la administración oral de la fracción clorofórmica de su extracto acuoso no tuvo efectos tóxicos y si demostró actividad gastroprotectora en los modelos agudos investigados.

## Referencias bibliográficas

1. Toso F, Alvarez H, Marron Y, Toso R. Efecto gastroprotector de Equisetum Giganteum (Cola de Caballo) y Cortaderia selloana (Cortadera) en ratones. Ciencia veterinaria. 2016. [acceso 12/12/2023]:30-5. Disponible en: <http://hdl.handle.net/20.500.14140/381>
2. Otero W, Gómez M, Otero LAT. Helicobacter pylori: How do we treat it in 2018? Sociedad de Gastroenterología del Perú. 2018. [acceso 12/12/2023];38:54-60 Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1022-2018000100009](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-2018000100009)
3. Solaz L, Jordán A, Moya O, Concepción O, Méndez D. Comportamiento de la hemorragia digestiva alta en el quinquenio 2009 a 2013 Médica Electrónica. 2017. [acceso 07/05/ 2024];39(3). Disponible en: <https://n9.cl/i4wda5>
4. OMS/OPS. I Cumbre Global de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Medicina Tradicional. 28-30 agosto 2023; Nueva Delhi, India: OMS;2023 [acceso 12/12/2023] Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/28-8-2023-cumbre-mundial-oms-sobre-medicina-tradicional-destaca-evidencias-cientificas>
5. Busso M, Munafo JP, Galie F, Bucciarelli A. Actividad gastroprotectora, tamizaje fitoquímico y actividad atrapadora de radicales libres de Aloysia gratissima (Verbenaceae). Revista de la Asociación Médica de Bahía Blanca. 2020 [acceso 12/12/2023];30(1). Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1099865>
6. Houllou ML, Renan E, De Santana B, Sampaio C, De Lima A, Antônio R, et al. Effect of light, explant maturity and antioxidant on in vitro organogenesis and plant regeneration of the medicinal plant Capraria biflora L.. Research in Biotechnology. 2015;6:24-30. DOI: [10.1007/s11240-020-01853](https://doi.org/10.1007/s11240-020-01853)
7. Heredia D, García D, López G, Chil N, Arias R, Escalona A, et al. An ethnobotanical survey of medicinal plants used by inhabitants of Holguín, Eastern Region, Cuba. Bol. latinoam. Caribe plantas med. Aromát. 2018 [acceso 12/12/2023];17(2):160-96. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-915286>
8. Roig JT. Plantas medicinales, aromáticas o venenosas de Cuba. Científico-Técnico, editor. Editorial Científica- Técnica. La Habana: Cuba; 1988. 384-500 p.

9. Cárdenas MB, Monteagudo GL, Jiménez EM, Oryarzum MS, Chavian YM, Matos JJ, *et al.* Diuretic activity of five medicinal plants used popularly in Cuba. *Pharmacology*. 2006 [acceso 03/09/2022];3:435–41. Disponible en: <https://pharmacologyonline.silae.it/files/archives/2006/vol3/040.Bofill.pdf>
10. Acosta SL, Muro AL, Sacerio GL, Monteagudo AO, Peña SN. Anti-inflammatory effects of an aqueous extract of *Capraria biflora* L. *Acta Farm Bonaerense*. 2003;22(1):53-5.) DOI: [10.1016/S0367-326X\(03\)00162-X](https://doi.org/10.1016/S0367-326X(03)00162-X)
11. Cordero M, Siverio D, Vicet L, Wilches I, Esguerra C, Witte P, *et al.* Optimization and Pharmacological Validation of a Leukocyte Migration Assay in Zebrafish Larvae for the Rapid *in vivo* Bioactivity Analysis of Anti-Inflammatory Secondary Metabolites. *Plos One*. 2013;8(10):14. DOI: [10.1371/journal.pone.0075404](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075404)
12. Loy S, Vicet L, López A, Lorenzo G, Reinoso A, Narku S. Analgesic properties of *Capraria biflora* leaves aqueous extrac. *Fitoterapia*. 2003;74:686-8.). DOI: [10.1016/S0367-326X\(03\)00162-X](https://doi.org/10.1016/S0367-326X(03)00162-X)
13. Soria N. Plantas usadas en afecciones digestivas en Paraguay. *Rev. Soc. cient. Parag.* 2021;26(2):2163-76. DOI: [10.32480/rscp.2021.26.2.163](https://doi.org/10.32480/rscp.2021.26.2.163).
14. Vicet L. Contribución a la farmacología antiinflamatoria de la especie *Capraria biflora* L. [Tesis Dr C de la Salud]. [La Habana,Cuba]:Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Cuba; 2009 [acceso 03/09/2022] Disponible en: <https://tesis.sld.cu/index.php/index.php?P=FullRecord&ID=161>
15. Tian C, Liu X, Chang Y, Wang R, Lv T, Cui C, *et al.* Investigation of the anti-inflammatory and antioxidant activities of luteolin, kaempferol, apigenin and quercetin. *South African Journal of Botany*. 2021;137:257-64. DOI: [10.1016/j.sajb.2020.10.022](https://doi.org/10.1016/j.sajb.2020.10.022)
16. Che DN, Cho BO, Kim JS, Shin JY, Kang HJ, Jang SI. Luteolin and apigenin attenuate LPS-induced astrocyte activation and cytokine production by targeting MAPK, STAT3, and NF- $\kappa$ B signaling pathways. *Inflammation*. 2020 [acceso 12/12/2023];43:1716-28. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10753-020-01245-6>
17. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. (UCMVC), Unidad de Toxicología Experimental (UGC), Unidad de Garantía de la Calidad, (UTEX). Santa Clara, Villa Clara, Cuba. 2022 [acceso 12/12/2023]. Disponible en:

<https://instituciones.sld.cu/ucmvc/2022/06/16/unidad-de-toxicologia-experimental-en-la-ucmvc/>

18. Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE). Guía para ensayo de sustancias químicas 420 Madrid, España; 2023 [acceso 12/12/2023].

Disponible en: <https://n9.cl/nastm>

19. Cross DMV, McWilliam AA, editores. Consejo Canadiense de Protección de los Animales (CCPA). Manual sobre el cuidado y uso de los animales de experimentación. Canada Universities in Ottawa. 1998 [acceso 11/12/2023]:3-9.

Disponible en: <https://n9.cl/n52k2>

20. Sewell F. New supporting data to guide the use of evident toxicity in acute oral toxicity studies (OECD TG 420). Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2024;146: 105517. DOI: [10.1016/j.yrtph.2023.105517](https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2023.105517)

21. Mizui T, Doteuchi M. Effect of polyamines on acidified ethanol-induced gastric lesions in rats. The Japanese Journal of Pharmacology. 1983;33:939-45. DOI: [10.1254/jjp.33.939](https://doi.org/10.1254/jjp.33.939)

22. Marhuenda RE, Bravo DL. Manual de Farmacoterapia. Madrid: Elsevier; 2005 [acceso 11/12/2023]:729. Disponible en:

<https://dialnet.unirioja.es/servlet/libro?codigo=257534>

23. Aguilar JO, Rojas MC, Barboza GA, García EC, Acuña JAM, Salazar AR, et al. Actividad gastroprotectora del extracto etanólico de hojas de *Licania platypus* (Hemsl.) Fritish. Revista Médica de la Universidad de Costa Rica. 2017;11(1). DOI:

[10.15517/rmucr.v11i1.30430](https://doi.org/10.15517/rmucr.v11i1.30430)

24. Zavala JC, Aquino JRA. Efecto antiulceroso del extracto etanólico de las hojas de *Baccharis latifolia* "chilca" en ratas con inducción de lesiones gástricas por Indometacina. [Tesis Lic. Químico Farmacéutico]. [San Juan de Lurigancho, Lima, Perú]: Universidad Maria Auxiliadora. Perú; 2020. [acceso 11/12/2023] Disponible en:

<https://repositorio.uma.edu.pe/handle/20.500.12970/265>

25. Elizabeth GDA. Estudio Crónico Del Efecto Hipoglucemiante Del Extracto Acuoso De *Calea Urticifolia* (Mill.) Dc. en ratas Stz-Na [Tesis Doctoral]. [México DF, México]: Universidad Nacional Autónoma De México. México; 2023 [acceso 22/02/2024] Disponible en:

<https://ru.dgb.unam.mx/bitstream/20.500.14330/TES01000838635/3/0838635.pdf>

26. Macêdo PNR, Menezes PMN, Dutra LM, Pereira ECV, Silva JMS, Rolim LA, Sousa AJC, *et al.* Gastroprotective effect of the crude ethanolic extract from the stem barks of *Piptadenia viridiflora* (Kunth) Benth. (Fabaceae) Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat 2023;22(3):393-403. DOI:[10.37360/blacpma.23.22.3.29](https://doi.org/10.37360/blacpma.23.22.3.29)

27. Araujo E. Efecto regenerador del extracto acuoso de semilla de linum usitatissimum (linaza) sobre la mucosa gástrica con úlcera inducida por etanol en ratas. [Tese optar Título Licenciada en Nutrición]. [Lima, Perú]:Universidad Nacional Mayor De San Marcos. Perú; 2016. [acceso 12/11/2023]: 16-18 Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/4664>

28. Delgado M, Flores C, Villalobos P. Efecto del Capsicum annum L (pucunucho, ají mono) en úlcera gástrica experimental inducida en ratas. Sociedad de Gastroenterología del Perú. 2015 [acceso 03/09/2022];2:143-4. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1022-51292015000200004](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292015000200004)

29. Sofidiya MO, Agunbiadeb FO, Koorbanallyb FO, Sowemimo A, Soesana D, Familusia T. Antiulcer Activity Of The Ethanolic Extract And Ethyl Acetate Fraction Of The Leaves Of Markhamia Tomentosa In Rats. J Ethnopharmacol. 2014;157:1-6. DOI: [10.1016/j.jep.2014.09.012](https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.09.012)

30. Bucciarelli A. Efecto protector de Pluchea Sagittalis sobre úlceras gástricas inducidas por etanol en ratones. Revista de la Asociación Médica de Bahía Blanca. 2021 [acceso 11/12/2023];31:2-6. Disponible en: <https://www.ambb.org.ar/ojs/index.php/RCAMBB/article/view/341/pdf>

31. Velarde J, Triveño R, Escobar M, Villarroel S, Claros V, Tames J. Actividad analgésica y gastroprotectora de extractos e infusión de Minthostachys Mollis y Plantago Major. Gaceta Médica Boliviana. 2022;45(2):160-66. DOI: [10.47993/gmb.v45i2.441](https://doi.org/10.47993/gmb.v45i2.441)

32. Soro GMV, Núñez MB. Actividad antioxidante de cuatros especies vegetales del nordeste argentino. Rev Colomb Cienc Quím Farm. 2021;50:236-52. DOI: [10.15446/rcciquifa.v50n1.95457](https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v50n1.95457)

33. Rivera D, Chávez J, Justil H. Actividad Gastroprotector del extracto etanólico de los tubérculos de *Ullucus Tuberosus* Caldas "Olluco". *Revista de Ciencias Farmacéuticas y Biomedicina*. 2020 [acceso 11/12/2023]:17-8. Disponible en: <https://rcfb.uanl.mx/index.php/rcfb/article/view/283/272>
34. Al-Khayri JM, Sahana GR, Nagella P, Joseph BV, Alessa FM, Al-Mssallem MQ. Flavonoids as potential anti-inflammatory molecules: A review. *Molecules*. 2022;27(9): 2901. DOI: [10.3390/molecules27092901](https://doi.org/10.3390/molecules27092901)
35. Agra NV. Marcadores de estrés oxidativo en pacientes con alteraciones del perfil circadiano de la presión arterial. Implicaciones de la cronoterapia [Tesis doctoral]. [Santiago de Compostela, España]: Universidad de Santiago de Compostela, España; 2023 [acceso 11/01/2024]. Disponible en <https://minerva.usc.es/xmlui/handle/10347/30941>
36. Gastaldi B. Análisis de los compuestos fenólicos y volátiles de plantas medicinales y aromáticas del noroeste de la Patagonia Argentina, estudio de las actividades antioxidante y citotóxica. [Tesis doctoral]. [Comodoro Rivadavia, Argentina]: Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco. Facultad de Ciencias Naturales. Argentina; 2019 [acceso 11/12/2023]. Disponible en <https://hdl.handle.net/11336/82836>
37. Fernanda D. Efecto gastroprotector del extracto etanólico de hojas de *Schinus molle* L. (molle) en lesiones gástricas inducidas en ratas: [Tesis Maestría Farmacología mención Farmacología experimental]. [Lima, Perú]: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica. Perú; 2021 [acceso 11/12/2023] Disponible en <https://hdl.handle.net/20.500.12672/16652>
38. Onyeka IP, Bako SP, Suleiman MM, Onyegbule FA, Morikwe UC, Ogbue CO. Antiulcer Effects of Methanol Extract of *Euphorbia hirta* and Honey Combination in Rats. *BioMed Research International*. 2020:6827504. DOI: [10.1155/2020/6827504](https://doi.org/10.1155/2020/6827504)
39. Lémus C, Grougneta R, Njoh E, Tiana W, Lecsö-Bornetc M, Adenetb S, et al. Phytochemical study of *Capraria biflora* L. aerial parts (Scrophulariaceae) from Martinique island (French West Indies) *Phytochemistry Letters*. 2015;13:194–9. DOI: [10.1016/j.phytol.2015.06.013](https://doi.org/10.1016/j.phytol.2015.06.013)
40. Vlad S, Miron A, Gnatova A, Skalicka K. An overview of the two-phase solvent systems used in the countercurrent separation of phenylethanoid glycosides and

iridoids and their biological relevance. *Phytochemistry Reviews*. 2019;18:377–403.

DOI: [10.1007/s11101-019-09599-y](https://doi.org/10.1007/s11101-019-09599-y)

41. Ore F, Ruiz A, Ticsihua J, Corilla DD. Piper aduncum L.(matico) utilizado como tratamiento para el daño pulmonar y Covid-19. *Vive Revista de Salud*.

2021;4(12):100-15. DOI: [10.33996/revistavive.v4i12.111](https://doi.org/10.33996/revistavive.v4i12.111)

42. Gomes DB, Serpa PZ, Miorando D, Zanatta MD, Carteri CS, Somensi LB, et al. Involvement of Anti-Inflammatory and Stress Oxidative Markers in the Antidepressant-like Activity of Aloysia citriodora and Verbascoside on Mice with Bacterial Lipopolysaccharide-(LPS-) Induced Depression. *Rev. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2022:1041656. DOI:

[10.1155/2022/1041656](https://doi.org/10.1155/2022/1041656)

42. Maurya R, Palit G. Verbascoside isolated from Tectona grandis mediates gastric protection in rats via inhibiting proton pump activity. *Fitoterapia*. 2010 [acceso 11/12/2023];81:755-61. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0367326X1000078X>

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### **Contribuciones de los autores**

*Conceptualización:* Arianna Valido Díaz.

*Análisis formal:* María A. Boffill Cárdenas.

*Investigación:* Arianna Valido Díaz, Flávio Tiopi Miguel, Yilka Mena Linares.

*Administración del proyecto:* Arianna Valido Díaz, Liliana Vicet Muro.

*Visualización:* Arianna Valido Díaz, Flávio Tiopi Miguel, Liliana Vicet Muro, María A. Boffill Cárdenas.

*Redacción del borrador original:* Arianna Valido Díaz, Flávio Tiopi Miguel, Liliana Vicet Muro.

*Redacción, revisión y edición:* Arianna Valido Díaz, Flávio Tiopi Miguel, Liliana Vicet Muro, María A. Boffill Cárdenas.